ORSAY

Serie A
No D'ORDRE 1207

THESE

PRESENTEE

UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

CHOAY Patrick

Amino-désoxyglyco-stéroïdes du groupe de l'holantosine

Synthèses de stéroïdes substitués en 18 et en 14

Soutenue le 21 décembre 1973 devant la Commission d'examen

MM DAVID -------- President

LE MEN
JANOT ---- Examinateurs
GOUTAREL

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548017_0008

ORSAY

Serie A
No D'ORDRE 1207

THESE

PRESENTEE

UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ES-SCIENCES PHYSIQUES

PAR

CHOAY Patrick

Amino-désoxyglyco-stéroïdes du groupe de l'holantosine

Synthèses de stéroïdes substitués en 18 et en 14

Soutenue le 21 décembre 1973 devant la Commission d'examen

MM DAVID -------- Président

LE MEN
JANOT
GOUTAREL } ---- Examinateurs

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A MONSIEUR SERGE D A V I D

Professeur à la Faculté des Sciences d'Orsay

qui a bien voulu me faire l'honneur
de présider le jury de cette thèse

A MONSIEUR JEAN L E M E N

Professeur à la Faculté de Pharmacie de Reims

A MONSIEUR MAURICE-MARIE J A N O T

Membre de l'Académie des Sciences
Professeur à la Faculté de Pharmacie de Paris

A MONSIEUR ROBERT G O U T A R E L

Directeur de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui ont accepté de juger ce travail

En hommage de respectueuse gratitude.

A MONSIEUR MAURICE-MARIE J A N O T

Membre de l'Académie des Sciences
Membre de l'Académie Nationale de Médecine
Professeur à la Faculté des Sciences Pharmaceutiques
et Biologiques de Paris V
Directeur de l'Institut de Chimie des Substances
Naturelles du Centre National de la Recherche
Scientifique

qui m'a fait l'honneur de m'accueillir
dans son laboratoire et m'a prodigué
tant de marques d'intérêt et de
bienveillance.

En hommage de respectueuse et profonde gratitude.

A MONSIEUR ROBERT G O U T A R E L

Directeur de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui n'a cessé tout au long de ces
recherches de me prodiguer de
fructueux conseils et dont l'érudition
m'a été si précieuse.

En témoignage d'infectible attachement et de
profonde reconnaissance.

A MONSIEUR CLAUDE M O N N E R E T

Chargé de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui a dirigé la réalisation de cette
thèse, souvent étayée par ses critiques
aussi constructives que compétentes.

En témoignage de ma très amicale reconnaissance.

A MONSIEUR QUI K H U O N G - H U U

Maitre de Recherche au Centre National
de la Recherche Scientifique

qui ne s'est jamais départi de son enthousiasme communicatif et dont le discernement compétent m'a tant aidé.

En témoignage de ma profonde gratitude et de mes vifs remerciements.

A MON PERE

pour 1'intérêt qu'il a porté à mes études et les sacrifices qu'il a consentis à leur poursuite.

En témoignage de reconnaissance et de profonde affection.

A MA MERE

A EVELYNE

pour son inlassable dévouement à la composition dactylographique de cette thèse.

A CARINE

A BENEDICTE

A MA FAMILLE

A MES AMIS

AVANT-PROPOS

La famille des Apocynacées, qui a fourni de nombreuses drogues à la Matière Médicale, est constituée principalement de plantes soit à alcaloïdes soit à hétérosides cardiotoniques. Cette famille a fait l'objet d'importantes recherches à l'institut de Chimie des Substances Naturelles depuis plusieurs années, sous l'impulsion de Monsieur le Professeur M.-M. JANOT et de Monsieur R. GOUTAREL (1).

Les Apocynacées sont subdivisées en 3 sous-familles: Cerberoïdées, Echitoïdées, Plumieroïdées. Il est classique de dire que celle des Plumieroïdées renferme des plantes à alcaloïdes indoliques et celle des Echitoïdées des plantes à alcaloïdes stéroïdiques. A cette subdivision nous devons, toutefois, signaler une exception avec le genre Holarrhena, riche en alcaloïdes stéroïdiques et classé dans la sous-famille des Plumieroïdées. Ce genre Holarrhena, situé à la frontière des deux sous-familles,se distingue également par la présence, dans les feuilles de certaines espèces asiatiques, d'amino-désoxyglyco-stéroïdes.

L'isolement, dans notre laboratoire, de ces alcaloïdes constitués par un amino-sucre lié à une génine stéroïdique a fait l'objet de nombreuses recherches depuis quelques années,ayant conduit

en particulier Monsieur I. KABORE à la soutenance d'une thèse d'université. Ce type tout à fait nouveau de substances naturelles a incité Monsieur R. GOUTAREL, Directeur de Recherche au CNRS, et Monsieur Q. KHUONG-HUU, Maitre de Recherche au CNRS, à poursuivre l'étude systématique des constituants des feuilles d'*Holarrhena antidysenterica* (Roxb.) Wall.

C'est cette étude qui m'a été confiée. Réalisée sous la direction de Monsieur C. MONNERET, Chargé de Recherche au CNRS, elle a conduit à l'isolement de quatre amino-désoxyglyco-stéroïdes appartenant au groupe des holantosines. La synthèse d'un des désoxy-aminosucres a été réalisée ainsi que celle de la génine, stéroïde substitué en 14β et en 18.

La fonctionnalisation en 18 de prègnane-5α ol-(20R) a permis de préparer des iodo-18 prègnanes, intermédiaires de synthèse de stéroïdes hydroxylés ou aminés en 18. L'hydroxylation en 14 à posé le problème de la réactivité d'hémiacétals-18 → 20.

Ces produits naturels ont donc constitué, comme c'est d'ailleurs souvent le cas, des modèles moléculaires de choix pour accéder à de nouveaux dérivés et pour tenter d'expliquer certains mécanismes réactionnels.

Je ne saurais commencer cet exposé sans remercier:

. Madame F. KHUONG-HUU LAINE, Maitre de Recherche, et Monsieur X. LUSINCHI, Maitre de Recherche, qui m'ont fait bénéficier de leur expérience en chimie;

. Monsieur P. LONGEVIALLE, Maitre de Recherche, qui m'a fait profiter de son expérience en spectrométrie de masse;

. Monsieur I. KABORE pour sa participation à ce travail;

. Messieurs P. MILLIET et A. PANCRAZI pour leurs conseils;

. le Colonel MAITRE et le Commandant SAINT-BLANCARD du Centre de Transfusion et de Réanimation de l'Armée sous l'égide desquels j'ai approfondi mes connaissances en biochimie;

. Monsieur J. CHOAY, Président Directeur Général de l'Institut Choay, qui m'a guidé dans mes études supérieures et m'a matériellement aidé à synthétiser l'holantogénine;

. le Centre National de la Recherche Scientifique, qui a bien voulu m'accueillir dans ses locaux;

. Madame A. KORNPROBST et Monsieur B. SEPTE du Service de RMN, les services de microanalyse et de spectrométrie de masse de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles.

Je tiens également à remercier tous les membres du Service du Professeur M.-M. JANOT, du Laboratoire de Pharmacie Galénique de la Faculté de Pharmacie de Paris et de l'Institut de Chimie des Substances Naturelles;

et plus particulièrement mes camarades de laboratoire:

. Madame N. GLADIEUX pour sa collaboration à ce travail,

. Madame C. CONREUR,

. Monsieur J.C. FLORENT,

qui, à des titres divers, m'ont aidé et conseillé.

AVANT-PROPOS

PARTIE THEORIQUE

CHAPITRE I — Isolement et détermination des structures des amino-désoxyglyco-stéroïdes: les N-acétyl holantosines C,D,E et F (p.15).

- N-acétyl holantosines C et D (p.17)
- N-acétyl holantosines E et F (p.26)
- Conslusion (p.34)

CHAPITRE II — Synthèses partielles de l'holantogénine et de l'anhydroholantogénine (p.36).

- Préparation de l'hémiacétal (p.37)
- Introduction de l'alcool en 14-β(p.43)
- Conclusions (p.49)

CHAPITRE III — Contribution à l'étude de la réactivité des hémiacétals et des acétals 18 → 20 stéroïdiques (p.51).

- Formation des hémiacétals et des acétals 18 → 20 à partir des iodo-18 céto-20 prègnanes (p.52)
- Tautomérie des hémiacétals (p.54)
- Réactivité en milieu basique (p.56)
- Réactivité en milieu acide (p.58)
- Ouverture acétylante d'hémiacétal 18 → 20 stéroïdique (p.72)

CHAPITRE IV — Réactivité des iodo-18 hydroxy-20 et iodo-18 céto-20 prègnanes (p.77).

- Réaction de cyclisation intramoléculaire (p.79)
- Réaction d'épimérisation de la chaine en 17 et réaction d'élimination intramoléculaire (p.87)
- substitution nucléophile en 18 dans les iodo-cétones 17α-H et 17β-H (p.89)
- Réactions sur le carbonyle des iodo-18 céto-20 isoprègnanes (p.90)

PARTIE EXPERIMENTALE

CONCLUSION

BIBLIOGRAPHIE

PARTIE THEORIQUE

chapitre I

ISOLEMENT ET DETERMINATION DES STRUCTURES DES AMINO-DESOXYGLYCO-STEROIDES : LES N-ACETYL HOLANTOSINES C,D,E,F

La découverte, dans les Holarrhena asiatiques de nouveaux glyco alcaloïdes (2,3) constitués d'un méthoxy-sucre et d'une génine stéroïdique, a conduit à un examen systématique de ce genre.

C'est l'étude des feuilles de l'Holarrhena antidysenterica (Roxb.) Wall. des Indes qui a retenu notre attention.

De la fraction alcaloïdique soluble dans l'éther de pétrole, quatre nouveaux stéroïdes aminés avaient été précédemment isolés (4,5,6) : la kurchiline, la kurchiphyllamine, la kurchiphylline et la kurchaline. Ces produits sont dérivés de l'hydroxy-2α amino-3β prègnène-5.

La fraction alcaloïdique, insoluble dans l'éther de pétrole, n'ayant pas donné de produits cristallisés, un autre lot d'alcaloïdes totaux a été acétylé par le mélange anhydride acétique/ pyridine à la température du laboratoire puis séparé en produits neutres et basiques.

Des fractions neutres,avaient été retirés sous forme de dérivés N-acétylés 2 nouveaux alcaloïdes (les holantosines A,1, et B,2) appartenant au nouveau groupe des amino-désoxyglyco-stéroïdes (7) dont le sucre présente en RMN un singulet d'éther méthylique à 3,40 ppm.

Dans le spectre de RMN de la fraction neutre après acétylation, la présence d'autres signaux vers 3,4 ppm nous a conduit à l'examen plus complet de celle-ci.

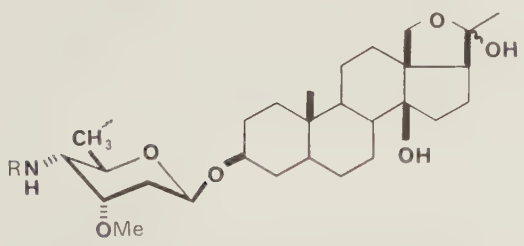
C'est ainsi que les holantosines C, D, E, et F ont été isolées.

Les holantosines C, D, E, et F, qui font l'objet de ce travail, ont été séparées des alcaloides totaux préalablement acétylés, par deux chromatographies successives, les fractions éluées par des mélanges éther/alcool, sur "Florisil", étant rechromatographiées sur alumine standardisée selon BROCKMANN, activité II-III, réhydratée à 6%*(8,9).

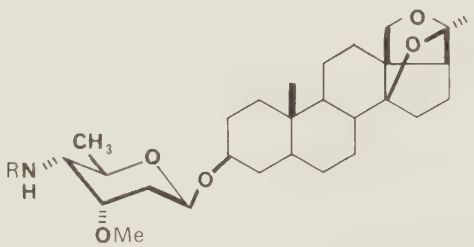
*Les N-acétyl holantosines A, C et E sont respectivement plus polaires que les formes déshydratées qui leur correspondent, c'est-à-dire les N-acétyl holantosines B, D et F.

1.1 N-ACETYL HOLANTOSINES C et D

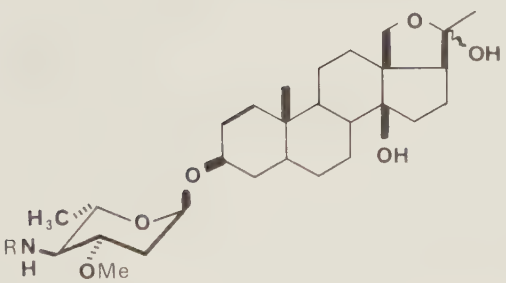
La N-acétyl holantosine D, **4** , est obtenue dans les fractions éluées par des mélanges benzène/éther (49:1) à (4:1), la N-acétyl holantosine C, **3** , dans les fractions éluées par le mélange éther/éthanol (19:1).



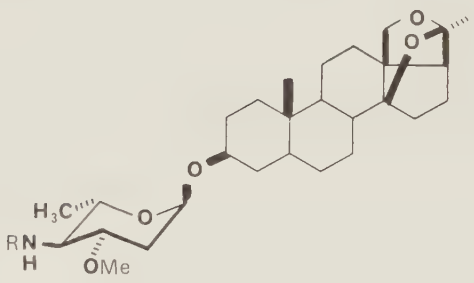
R = **H** Holantosine A
1 R = Ac



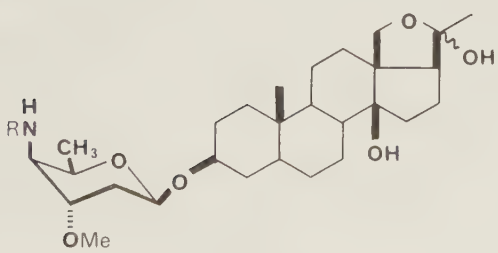
R = **H** Holantosine B
2 R = Ac



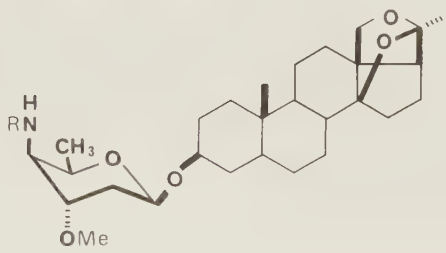
R = **H** Holantosine C
3 R = Ac



7 R = **H** Holantosine D
4 R = Ac



R = **H** Holantosine E
5 R = Ac



R = **H** Holantosine F
6 R = Ac

1.1.1 N-ACETYL HOLANTOSINE C 3

La N-acétyl holantosine C, **3**, de formule brute $C_{30}H_{49}O_7N$, présente dans son spectre IR des vibrations d'amide secondaire, à 3.360, 1.680 et 1.540 cm^{-1}, et des vibrations OH à 3.320 cm^{-1}.

Dans son spectre de masse n'apparaît pas le pic moléculaire, mais celui correspondant à la N-acétyl holantosine D (m/e=517). Ceci est dû à la cyclisation facile du diol-14 β, 20 β en époxyde par sublimation dans un vide poussé. Le pic de base se situe à m/e 115, caractéristique des groupes acétamide et méthoxyle portés par deux carbones vicinaux, $AcHN^+=CH-\dot{C}H-OCH_3$, déjà signalé à propos de l'holacurtine (2).

Son spectre de RMN contient des singulets à 0,73 ppm (CH_3-19), 1,40 ppm (CH_3-21), 2,00 ppm (NAc) et 3,30 ppm (O-CH_3); le méthyle 6' est représenté par un doublet à 1,18 (J=6) et le méthylène 18 par un système AB (A à 3,53, B à 4,16) (J=9).

1.1.2 N-ACETYL HOLANTOSINE D 4

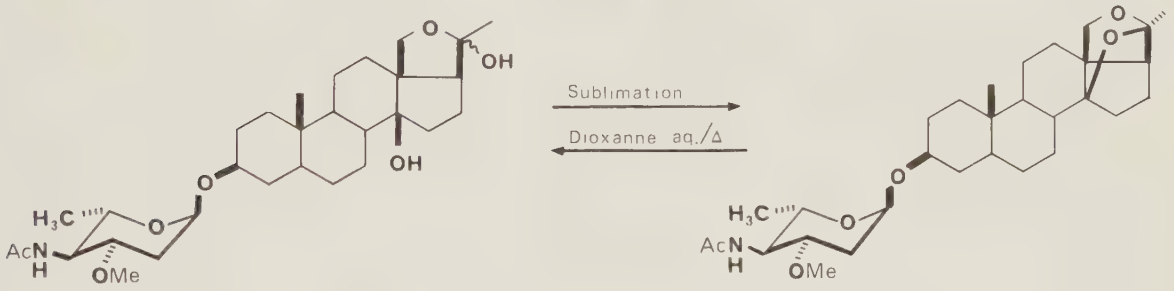
La N-acétyl holantosine D, **4**, de formule brute $C_{30}H_{47}O_6N$, présente dans son spectre IR les bandes amide secondaire à 3.320, 1.660 et 1.560 cm^{-1}.

Son spectre de masse est superposable à celui de **3**. Son spectre de RMN n'a comme différence notable avec **3** que les déplacements chimiques des signaux attribués au méthyle 19 (0,83 ppm dans **4**) et au méthylène 18 (A à 3,68, B à 4,05) (J=8).

1.1.3 INTERCONVERSIONS ENTRE **3** ET **4** .

La structure hémiacétalique de la N-acétyl holantosine C est moins stable que celle de la N-acétyl holantosine D. En effet, une simple cristallisation de **3** dans l'acétone donne le mélange de **3** et de **4** . La déshydratation interne de **3** est totale par sublimation à 200° sous vide poussé et conduit à la N-acétyl holantosine D, **4** .

L'hydratation de **4** dans du dioxanne aqueux fournit un mélange de **3** et de **4** , dont il est possible de séparer la N-acétyl holantosine C, **3** , celle-ci étant insoluble dans le benzène bouillant.



3 N— acetyl Holantosine C

4 N— acetyl Holantosine D

TABLEAU II

1.1.4 METHANOLYSE CHLORHYDRIQUE

La fraction non azotée obtenue par méthanolyse chlorhydrique de **3** ou de **4** (HCl 0,05 N dans méthanol/eau àà, reflux 15 minutes) contient l'holantogénine, **8** , et l'anhydroholantogénine, **9** , dans des proportions différentes selon le produit de départ.

Cette opération effectuée dans le méthanol aqueux chlorhydrique 2N et poursuivie 2 heures, donne quantitativement l'acétal méthylique **10** dans la phase éthérée.

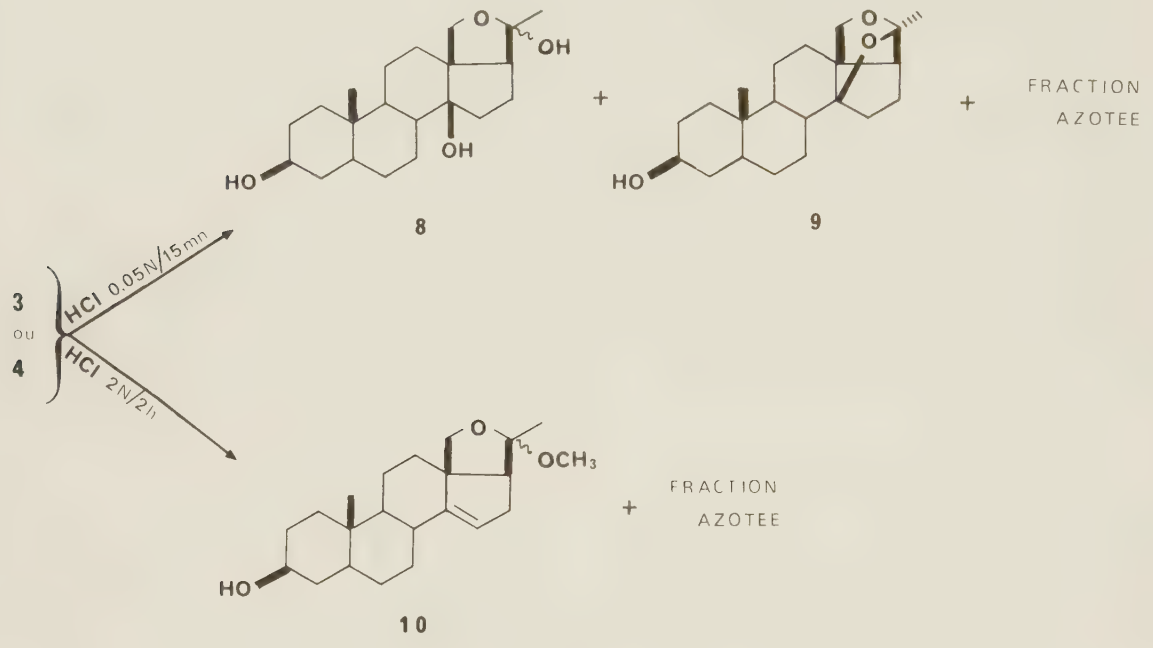
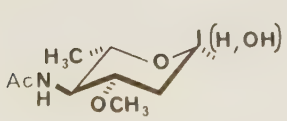


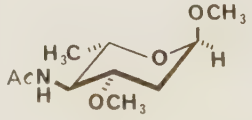
TABLEAU III

Les structures de **8** et **9** ont été établies précédemment (7) et confirmées par synthèse (11,12).

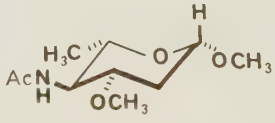
De ces deux hydrolyses, on obtient la même fraction azotée, hydrosoluble, constituée de trois dérivés: un sucre aminé N-acétylé, la N-acétyl L-holantosamine, **11** , et ses deux méthyl-glycosides **12** et **13** .



11



12



13

La structure de la L-holantosamine est déduite des spectres de RMN de la N-acétyl holantosine D, **4** ((C_5D_5N) à 220 MHz) et des deux méthyl-glycosides **12** et **13** ($CDCl_3$ à 60 MHz).

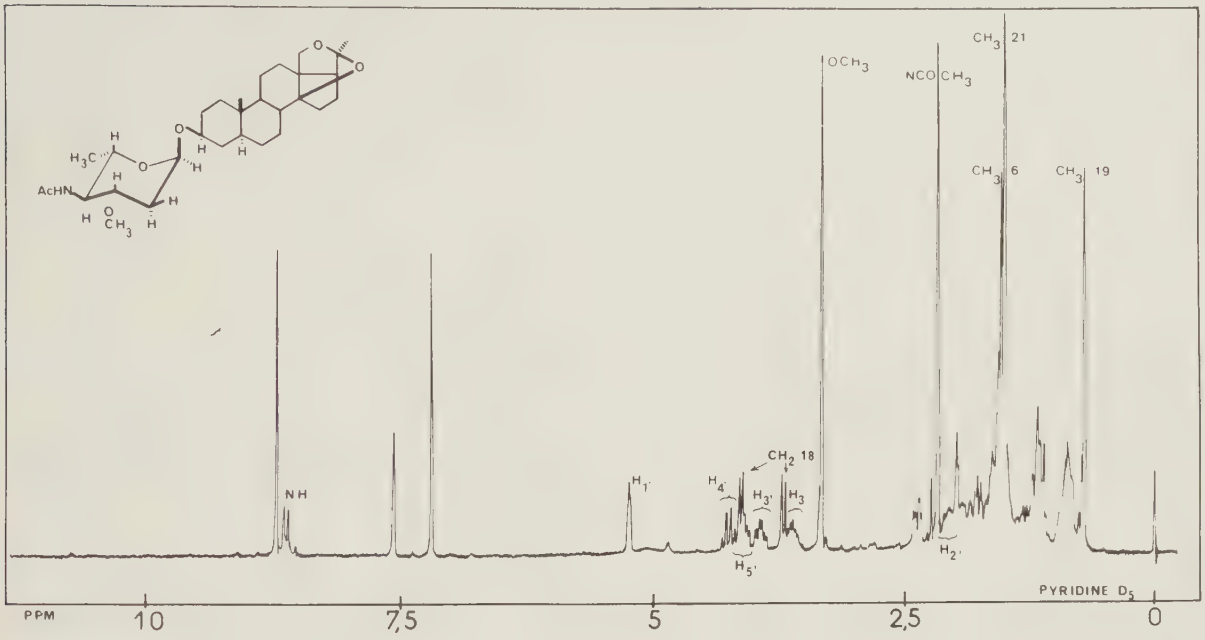


Figure I

Spectre de RMN (220 MHz) de la N-acétyl holantosine D,**4**,

Le spectre de RMN obtenu dans la pyridine deutériée de **4** permet de déterminer la configuration relative de tous les éléments de l'amido-sucre; en effet on identifie les signaux de la plupart de ses protons: OCH_3 (s à 3,35), $N\text{-}COCH_3$ (s à 2,18), CH_3-6' (d à 1,50; J=6 Hz). Le proton H-3' est représenté par un doublet dédoublé à 3,95, ($J_{H\text{-}3',\ H\text{-}4'} = J'_{H\text{-}3',\ H\text{-}2'a} = 10$ Hz) à nouveau dédoublé ($J''_{H\text{-}3',\ H\text{-}2'e} = 5$ Hz).

Le déplacement chimique du proton H-3' axial indique qu'il est porté par le même carbone que le groupe méthoxyle qui est, par conséquent, équatorial.

Le proton H-4' se caractérise par un doublet dédoublé centré à 4,27 ($J_{H-4',H-3'}=J'_{H-4',H-5'}$=10 Hz) dédoublé par le NH de l'amide. En effet, l'irradiation à 4,27 transforme le signal du proton de l'amide (d à 8,63; J= 10 Hz) en un singulet. Le proton H-4' étant axial, le groupe NHAc est équatorial.

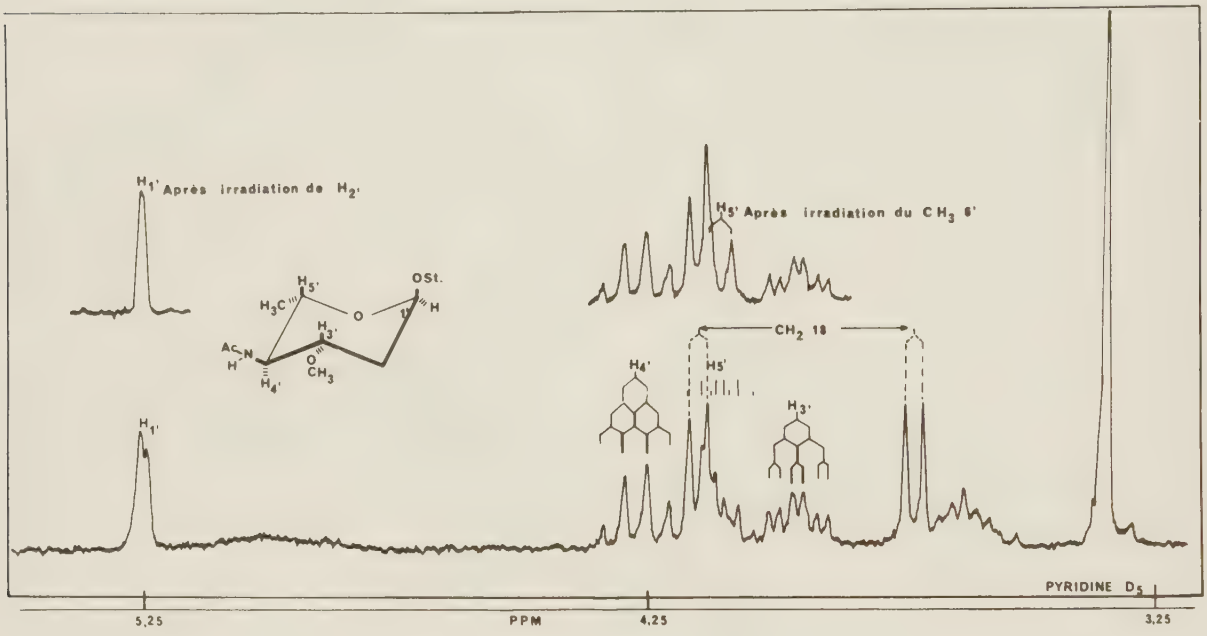


Figure II

Spectre de RMN partiel (220 MHz) de la N-acétyl holantosine D.

Le proton H-5' est un quadruplet centré à 4,10 ($J_{H-5',CH_3-6'}$=6Hz) dédoublé par le proton axial H-4' ($J_{H-4',H-5'}$=10 Hz). Le proton H-5' étant axial, le CH_3-6' est équatorial.

Le proton H-1' apparaît sous forme d'un multiplet étroit à 5,25 caractéristique d'un proton équatorial. La liaison glycosidique est donc axiale par rapport au sucre aminé; ceci est une des caractéristiques des glyco-stéroïdes de la série α -L(10) dans la conformation chaise 1C.
La structure de cet amido-sucre est confirmée par l'examen des

spectres de RMN de ses deux méthyl-glycosides **12** et **13** (fig.III) dont les signaux sont relevés dans le tableau IV.

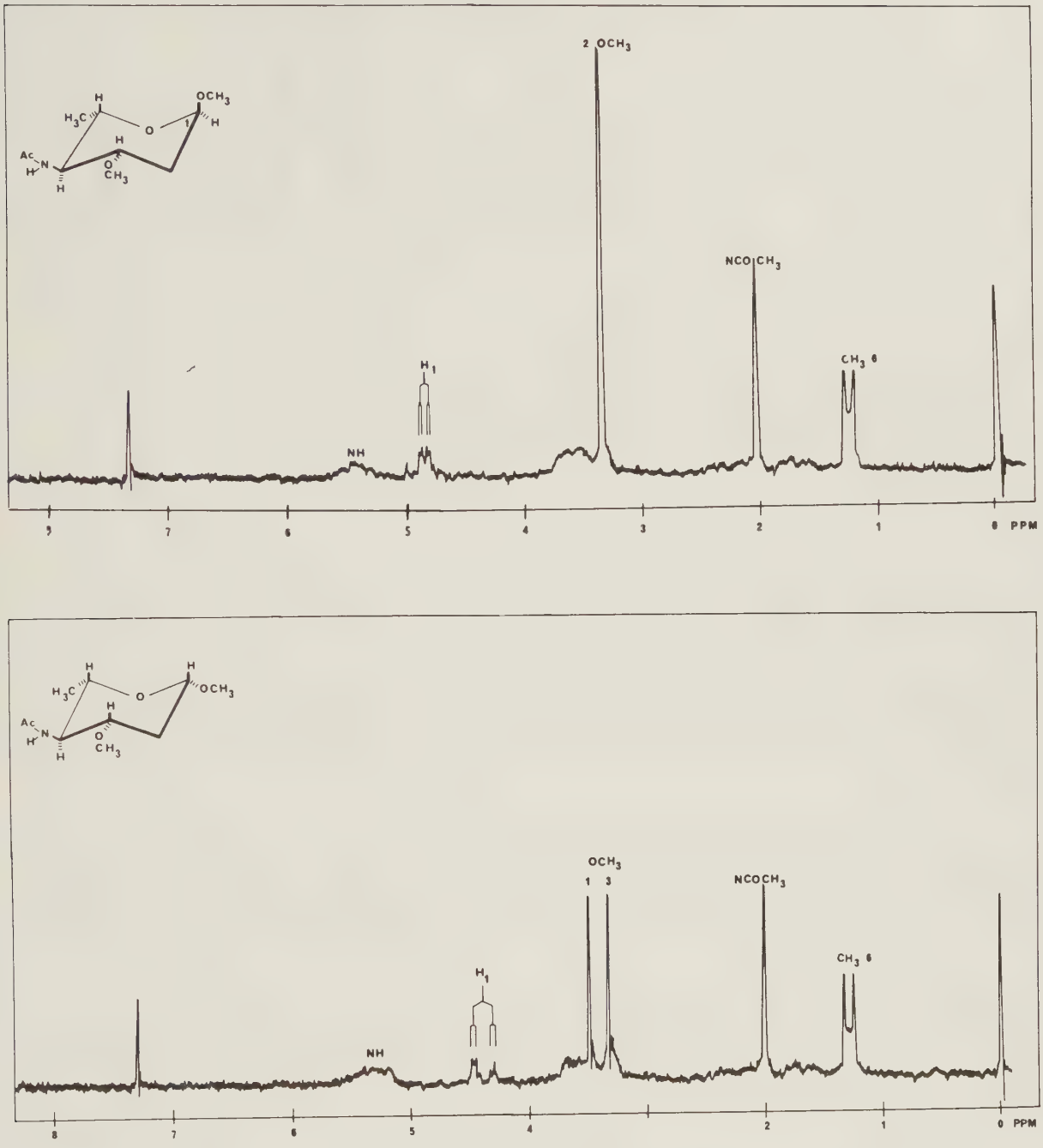


Figure III

Spectres de RMN (60 MHz, $CDCl_3$) des méthyl-glycosides.

	12 α-L	13 β-L
CH_3-6	1,24	1,28
N-$COCH_3$	2,02	2,02
OCH_3-3	3,33	3,33
O-CH_3-1	3,33	3,50
H-1	4,83	4,39

TABLEAU IV

Spectre de RMN des méthyl-glycosides **12** et **13** à 60 MHz ($CDCl_3$, déplacements chimiques en ppm).

Le spectre de RMN de l'α - L-méthyl-glycoside **12** a d'autre part été réalisé à 100 MHz.

Dans $CDCl_3$ le proton anomérique H-1 est caractérisé par un doublet dédoublé à faibles constantes de couplage (J=4 Hz et J'=2 Hz).

Dans C_5D_5N, le CH_2-2 qui, dans le spectre de l'alcaloïde, était masqué par les CH_2 de la génine stéroïdique, apparaît sous forme d'un système A B X Y: le proton H-2a est centré à 1,55 ($J_{H-2a,\ H-2e}$=13 Hz: $J'_{H-2a,\ H-3a}$=11 Hz; $J''_{H-2a,\ H-1e}$=3,6 Hz); le proton H-2e est centré à 2,23 ($J_{H-2e,H-2a}$=13 Hz; $J'_{H-2e,H-3a}$= 4,6 Hz; $J''_{H-2e,H-1e}$=1,5 Hz).

Par irradiation à 1,36 (CH_3-6), le signal de H-5, initialement quadruplet dédoublé devient un doublet à 4,04 ($J_{H-5,H-4}$=9 Hz), ce qui confirme l'orientation axiale de H-5.

L'irradiation à 2,23 (H-2e) transforme le signal de H-3 à 3,80 (doublet dédoublé deux fois) en un doublet dédoublé ($J_{H-3,H-4}$= $J'_{H-3,H-2}$=10 Hz) ce qui détermine la conformation axiale de H-3 et, par conséquent, la conformation équatoriale du méthoxyle.

L'irradiation à 1,55 (H-2a) permet d'obtenir le signal du proton H-3 sous forme d'un doublet dédoublé ($J_{H-4,\ H-3}$=10 Hz; $J'_{H-3,H-2e}$=4 Hz). On en déduit que le proton H-4 est axial; la fonction amide est donc équatoriale.

Dans les spectres de RMN des méthyl-glycosides **12** et **13**, le déplacement chimique vers les champs faibles du proton anomérique H-1 de 4,39 (β-L) à 4,83 (α-L) est conforme aux données de la littérature (13). Le signal du méthoxyle du carbone anomérique est situé dans les champs forts lorsque ce groupement est axial (α-L: 3,33) et dans les champs faibles lorsqu'il est équatorial (β-L: 3,50) (14).

Ce nouveau sucre, décrit ici sous le nom de L-holantosamine, est le tridésoxy-2, 4, 6 amino-4 O-méthyl-3 L-arabino-hexose et correspond au désoxy-4 amino-4 L-oléandrose de conformation 1C.

La structure de la N-acétyl holantosine D **4** est celle du (tridésoxy-2', 4', 6' acétamido-4' O-méthyl-3' α-L-arabino-hexopyranosyl) -3β (20 S) diépoxy- (18,20),(14β ,20) prègnane-5α.

La structure de la N-acétyl holantosine C **3** est la forme hydratée de **4**. C'est le (tridésoxy-2',4',6',acétamido-4' O-méthyl-3' α-L-arabino-hexopyranosyl) -3β prègnane-5α époxy-18, 20 diol-14β, 20ξ.

1.1.5 HOLANTOSINE D **7**

Par hydrolyse alcaline (KOH éthanolique à 40%, à 180° en tube

scellé) de la N-acétyl holantosine D,**4** , on obtient l'holantosine D **7** . Purifiée par chromatographie puis par sublimation, mais ne cristallisant pas dans les solvants usuels, elle présente en IR des bandes à 3.380 et 1.590 cm^{-1} correspondant aux vibrations d'amine primaire.

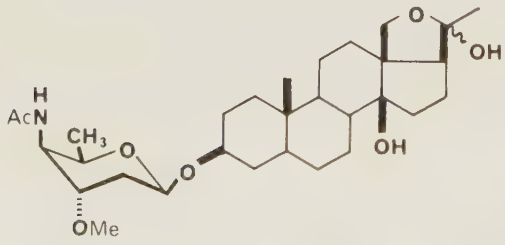
Son spectre de masse est caracterisé par les ions à m/e 315,255 et 96 représentant la fraction stéroïdique des holantosines (7), et par ceux du sucre aminé: le pic de base à m/e 115 (22%) dans le dérivé N-acétylé **4** se situe dans l'holantosine D base, **7** , à m/e 73 avec une plus grande intensité (45%).

1_2 N-ACETYL HOLANTOSINES E et F

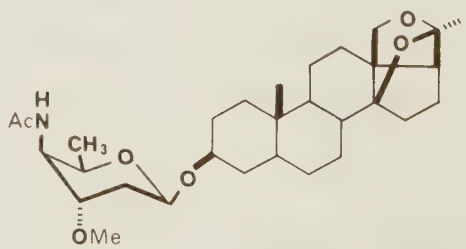
1_2_1 ISOLEMENT

Les N-acétyl holantosines E,**5**,et F,**6** ,ont été isolées, par élutions respectivement au benzène/éther et au benzène lors de la chromatographie sur alumine des dérivés acétylés.

L'examen des spectres de RMN de ces N-acétyl holantosines indique que les génines stéroïdiques sont l'holantogénine,**8** , pour E et l'anhydroholantogénine, **9** , pour F. Ces génines, de structure parfaitement établie, présentent des signaux concordants avec ceux des deux couples déjà étudiés: A-B et C-D.



N-acetyl holantosine E **5**



N-acetyl holantosine F **6**

Les différences essentielles entre ces trois couples(A-B, C-D, E-F) resident dans la fraction osidique. Les protons anomériques H-1' des N-acétyl holantosines E, **5** , et F, **6** , se présentent sous la forme d'un doublet dédoublé (J=10 Hz; J'=3 Hz) correspondant au proton axial d'un β-D-glycoside dans la conformation C-1 (7,10).

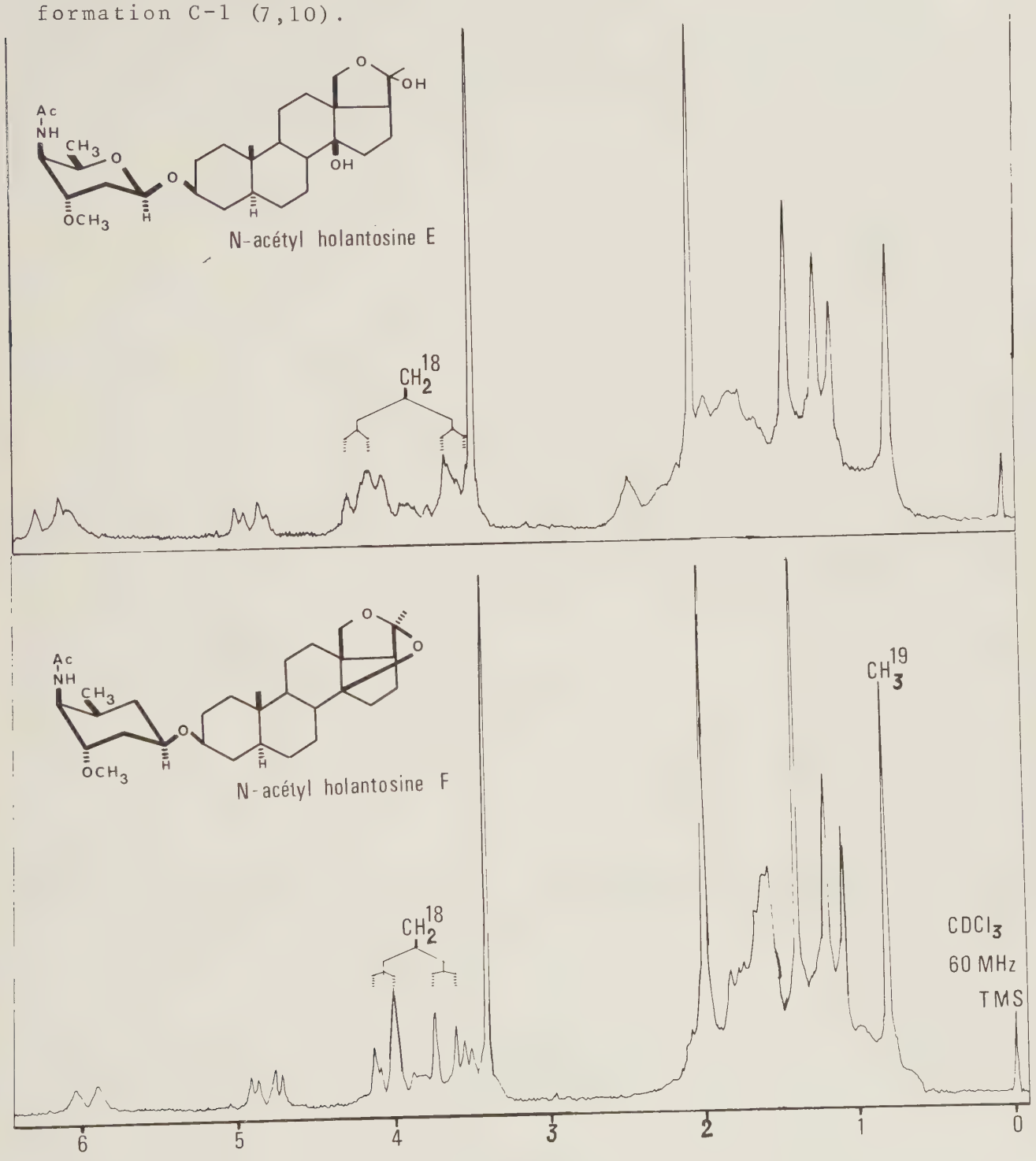


Figure IV

Comme dans le cas des N-acétyl holantosines C et D, les spectres de masse du couple E-F sont pratiquement superposables. Le pic de base m/e 115 correspond à l'ion $AcHN^{+}=CH-\dot{C}H-OMe$ caractérisant le sucre aminé N-acétylé (figure V).

Bien que la spectrométrie de masse par ionisation chimique permette généralement d'obtenir le pic "quasi moléculaire" (MH^{+}) d'intensité relativement importante, il n'existe aucune différence notable entre les spectres des N-acétyl holantosines E,5, et F,6 .

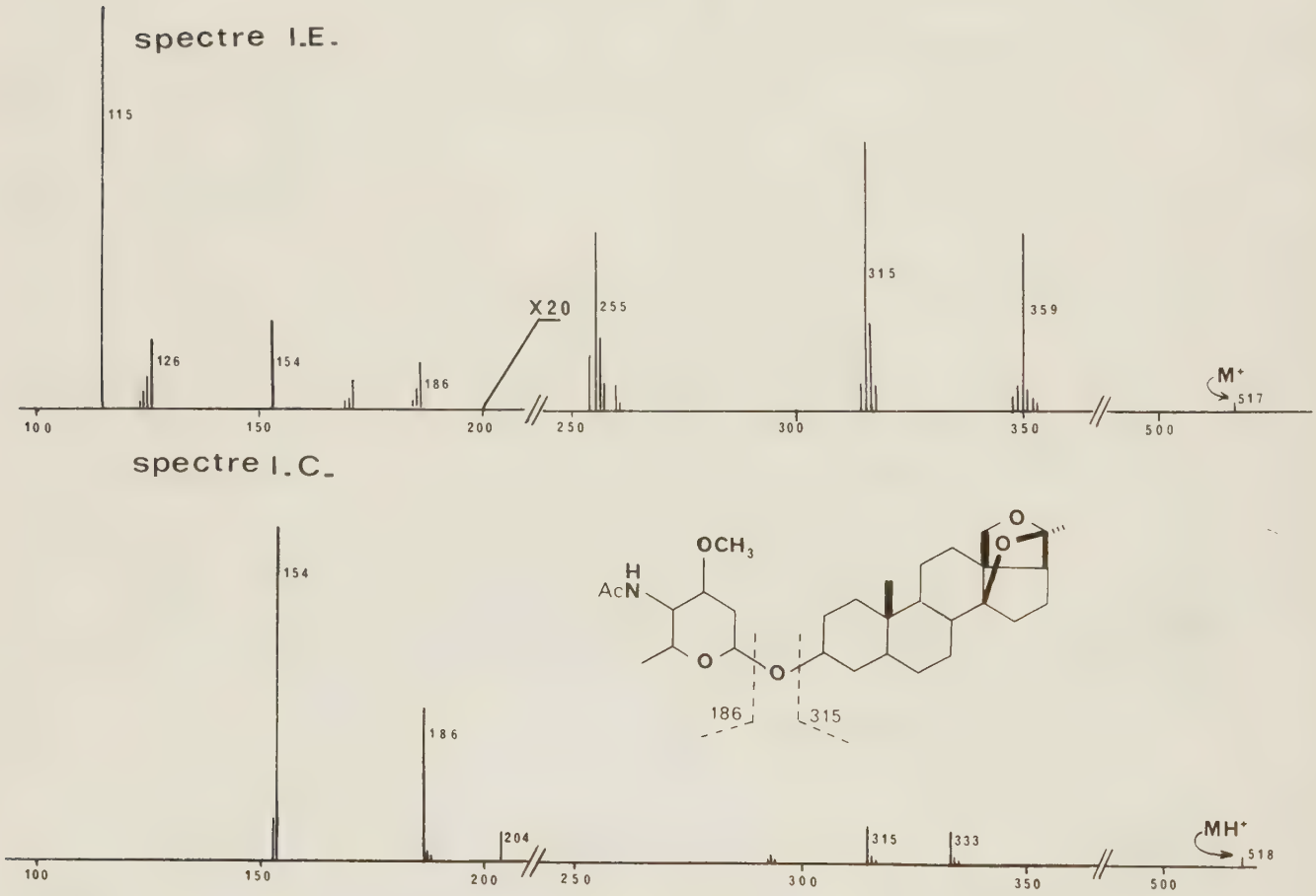


Figure V

Le pic de plus haute masse, dans le cas de la forme E, correspond à l'ion quasi moléculaire de la N-acétyl holantosine F,6, (dérivé anhydro).* Ceci confirme la facile deshydratation du diol-14β, 20 en époxy-14β, (20S).

L'avantage de cette technique est de fournir des informations plus complètes sur l'amino-sucre et sur la génine stéroïdique, comme cela a été décrit à propos de l'holacurtine (15).

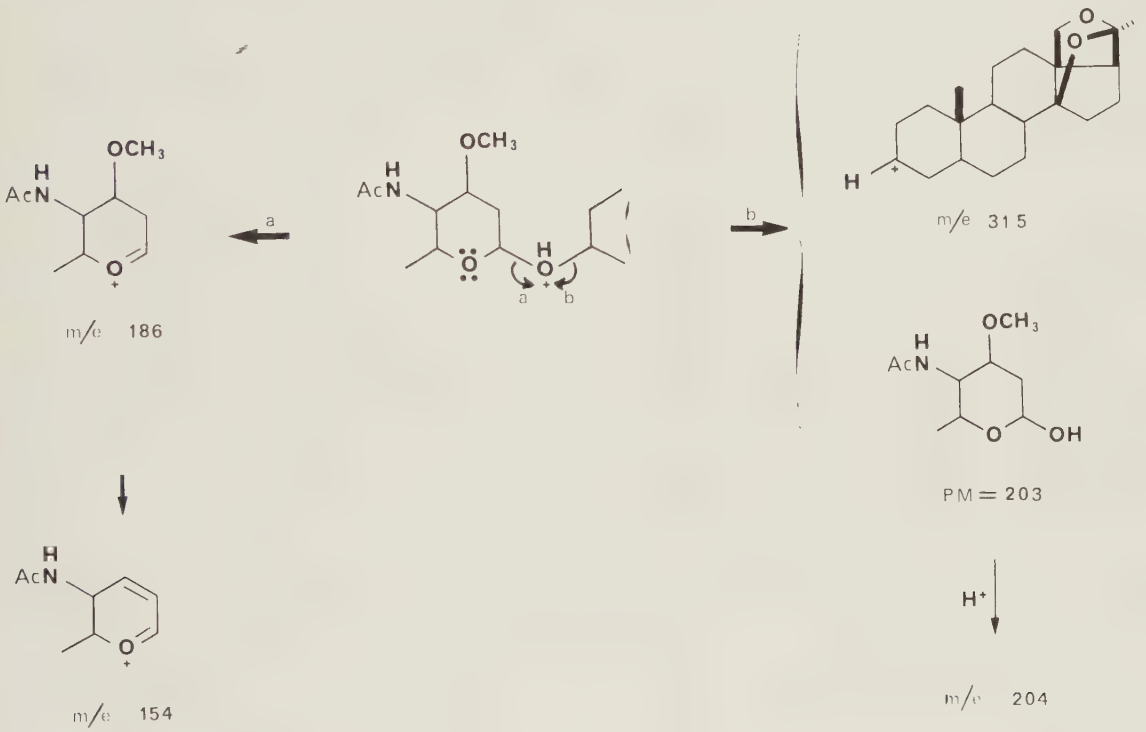


Figure VI

* Je tiens à remercier Pierre LONGEVIALLE, pour la réalisation de ces spectres et ses conseils lors de leur interprétation.

Le pic quasi moléculaire, (m/e 518=MH^+) résulte de la protonation des différents groupements fonctionnels présents dans la molécule.

La protonation de l'oxygène de la liaison glycosidique rend compte de la présence des pics à m/e 186 et m/e 154 (fragmentation a) et m/e 315 (fragmentation b).

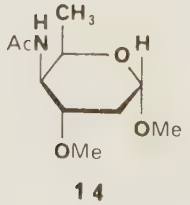
Lors de ces ruptures hétérolytiques, sont libérées les molécules de sucre (PM 203) ou d'hydroxy-3 stéroide (PM 332). Par réaction avec le plasma (15), ces molécules pourraient conduire à la formation des ions de masse m/e 204 et m/e 333.

Comme pour le couple C-D, **5** et **6** sont facilement convertibles l'un en l'autre (cf. Tabl. II p.19).

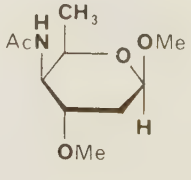
1.2.2 METHANOLYSE CHLORHYDRIQUE de **5** et de **6**.

La méthanolyse chlorhydrique des N-acétyl holantosines E et F (HCl/MeOH 0,05 N) permet d'obtenir, comme dans le cas des N-acétyl holantosines C et D, dans la fraction non azotée, de l'holantogénine **8** et de l'anhydroholantogénine **9** (cf. Tabl. III p. 20).

La fraction azotée, soluble dans l'eau, est constituée des deux méthyl-glycosides **14** et **15** d'un nouveau sucre aminé, N-acétylé: la N-acétyl D-holacosamine.



14



15

La structure de la N-acétyl-D-holacosamine est établie par une étude détaillée des spectres de RMN des méthyl-glycosides **14** et **15** ainsi que par leur synthèse.

Le spectre de RMN du méthyl-β-D-glycoside **15** présente, à 1,15, le doublet (J=6 Hz) du groupe méthyle d'un désoxy-6 sucre. Le signal du proton anomérique à 4,53 a l'aspect d'un doublet (J=10 Hz) dédoublé (J'=2,5 Hz) attribuable aux couplages a,a et a,e d'un desoxy-2 sucre. Le méthylène en position 2 est du type A B X Y; l'analyse du signal du proton axial 2a à 1,64 permet d'attribuer les constantes de couplage ($J_{H-2a,H-2e}$=13 Hz; $J'_{H-2a,\ H-1}$=10 hz; $J''_{H-2a,\ H-3}$=3,5 Hz).

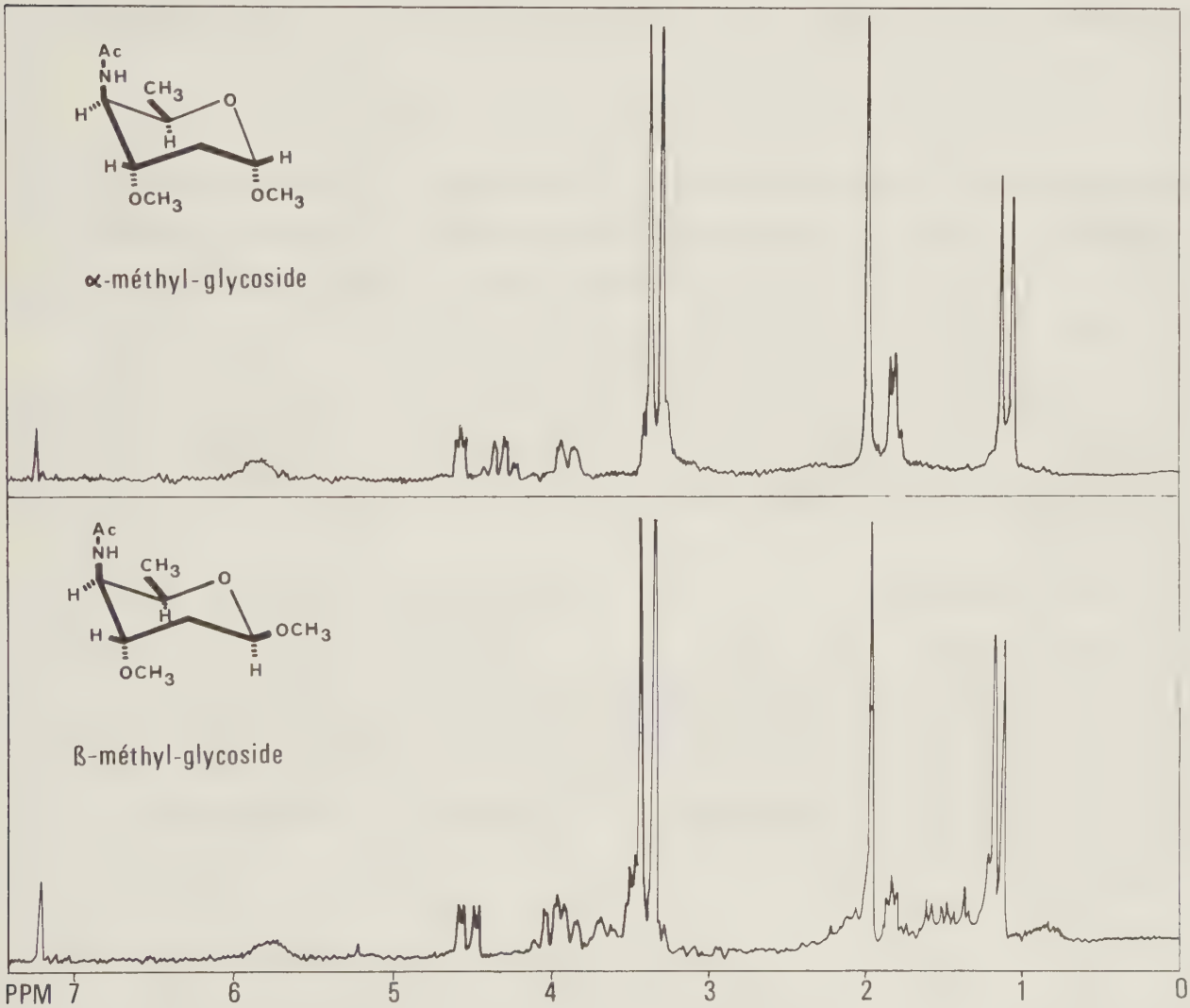


Figure VII

Spectres de RMN (100 MHz, $CDCl_3$)

A 4,00 ppm se situe un quadruplet dédoublé correspondant à $CH-CH_3$ ($J_{H-5,\ CH_3-6}$=6,5 Hz; $J'_{H-5,H-4}$=2,5 Hz).

On observe vers 3,50 et 3,90 ppm les signaux mal définis des protons H-3 et H-4. Le signal du proton H-4 a pu être analysé en effectuant le spectre de RMN de **15** dans l'acétone deutériée à 60 MHz: après deutériation du groupe NHAc, le couplage H-4, NHAc est supprimé et le signal de H-4 devient un doublet dédoublé à 3,88 ppm ($J_{H-4,\ H-5}$=2,5 Hz; $J'_{H-4,\ H-3}$=2,5 Hz).

Ces faibles constantes de couplage sont en faveur d'une conformation équatoriale de H-4, dont on déduit la conformation axiale du groupe acétamide; pour la même raison le couplage ($J'_{H-4,H-3}$ =2,5 Hz) permet d'attribuer à H-3 une conformation équatoriale; il s'ensuit que la fonction méthoxyle est axiale.

La méthode de double irradiation confirme les attributions des signaux à tous les protons du pyranoside **15** . L'irradiation vers 3,5 pertube les signaux des protons H-2a et H-2e: le signal H-2a devient un doublet dédoublé ($J_{H-2a,\ H-2e}$=13 Hz; $J'_{H-2a,\ H-1a}$ =10 Hz). Lorsque l'irradiation est faite vers 1,90, région de H-2e, le doublet dédoublé du proton anomérique devient un doublet large ($J_{H-1,\ H-2a}$=10 Hz) et le signal à 3,5 ppm, perturbé, peut donc être attribué à H-3.

L'irradiation de H-5 à 4,0 ppm transforme le doublet du méthyl-6 en un singulet. Les signaux de H-4 et de H-5 étant trop proches dans le spectre de **15** , l'irradiation de H-4 ne donne rien. Mais dans le spectre du méthyl-α-D-glycoside **14** leurs signaux sont suffisamment éloignés pour que l'irradiation de H-4 soit exploitable: le quadruplet dédoublé de H-5 devient un quadruplet ($J_{H-5,\ CH_3-6}$=6,5 Hz).

En dehors du signal du proton anomérique, de caractère équatorial, (Dd = 4,59; J=2,5 Hz; J'=2,5 Hz), les signaux des autres protons du méthyl-α-D-glycoside **14** présentent les mêmes caractéristiques que ceux de **15** .

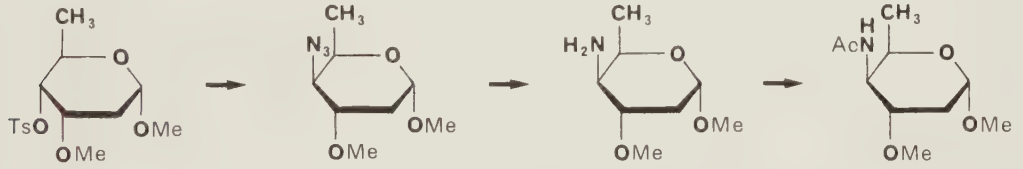
L'analyse RMN indique une conformation chaise C1 dans la série D pour les deux méthyl-glycosides malgré la présence de deux groupements axiaux dans **15** et, surtout, de trois, avec une éventuelle interaction 1,3 diaxiale, dans **14**.

Ce nouveau sucre, la D-holacosamine, est le tridésoxy-2, 4, 6 amino-4 O-méthyl-3 D-xylo hexopyranose et correspond au désoxy-4 amino-4 D-sarmentose de conformation C1.

1.2.3 SYNTHESE DU N-ACETYL α-METHYL GLYCOSIDE DE LA D-HOLACOSAMINE **14**

Les structures des méthyl-α et β-D-glycosides **14** et **15** sont confirmées par synthèse à partir du méthyl-α-D-glucopyranoside.

Le paratoluène sulfonate du méthyl-α-D-cymaroside **16** a été obtenu suivant la technique précédemment décrite (7a). Le traitement par l'azoture de sodium dans un solvant polaire aprotique (HMPT) permet d'obtenir, avec un bon rendement, l'azide **17** avec inversion de configuration en position 4.



16 **17** **18** **14**

La réduction catalytique de **17** en présence de platine dans le méthanol conduit à l'amine **18**. Celle-ci est acétylée pour donner un produit identique au méthyl-α-D-glycoside de la N-acétyl D-holacosamine **14**. Le produit de synthèse **14** traité par le méthanol chlorhydrique 2N conduit à un mélange des deux méthyl-glycosides **14** et **15**, séparables par chromatographie sur plaque préparative.

La N-acétyl holantosine E **5** est donc le (tridésoxy-2', 4', 6' acétamido-4' O-méthyl-3'α-D- xylo hexopyranosyl) -3β prégnane-5α époxy-18,20 diol-14β, 20ξ.

La N-acétyl holantosine F,6,est la forme déshydratée de **5**, il s'agit donc du (tridésoxy-2', 4', 6' acétamido-4' O-méthyl-3' α-D-xylo hexopyranosyl) -3β (20 S) prègnane-5α diépoxy- (18,20), (14β, 20).

1.3 CONCLUSION

Il a donc été possible, à partir des feuilles d'Holarrhena antidysenterica des Indes, d'isoler trois couples d'amino-désoxy-glyco-stéroides sous forme de dérivés N-acétylés: les holantosines A-B, C-D, E-F. Leurs caractéristiques en RMN sont consignées dans le tableau V.

Dérivés N-acétylés de:	$CH_3$19 s	$CH_3$21 s	$CH_2$18 A	$CH_2$18 B	OCH_3 s	AcNH s	$CH_3$6' d	H-1'
Holantosine A	0,74	1,40	3,53 J=9	4,16 J=9	3,40	2,00	1,19 J=5	Dd à 4,78 J=10,J'=2
Holantosine B	0,82	1,40	3,66 J=8	4,05 J=8	3,40	2,00	1,19 J=5	Dd à 4,78 J=10,J'=2
Holantosine C	0,73	1,40	3,53 J=9	4,16 J=9	3,30	2,00	1,18 J=6	m à 5,06
Holantosine D	0,83	1,40	3,68 J=8	4,05 J=8	3,30	2,00	1,18 J=6	m à 5,06
Holantosine E	0,74	1,40	3,53 J=9	4,16 J=9	3,43	2,02	1,17 J=6	Dd à 4,80 J=9,J'=2,5
Holantosine F	0,82	1,40	3,66 J=8	4,05 J=8	3,43	2,02	1,17 J=6	Dd à 4,80 J=9,J'=2,5

TABLEAU V

Spectre de RMN des N-acétamido-désoxyglyco-stéroides(A60A,$CDCl_3$)

La méthanolyse chlorhydrique de ces N-acétyl holantosines conduit à trois nouveaux sucres aminés, caractérisés à l'état de méthyl-α et β-glycosides **12**, **13**, **14**, **15**, **19** et **20** (cf. Tabl. VI).

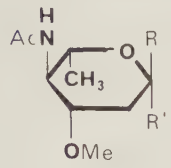
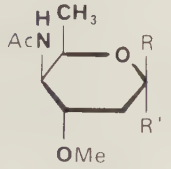
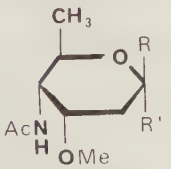
	Méthyl-glycosides de	F°	α_D	$\Delta(M_D\alpha - M_D\beta)$
	R=OCH_3, R'=H α-L-holantosamine **12**	159/ 161°	-107	-320
	R=H, R'=OCH_3 β-L-holantosamine **13**	212°	+41	
	R=H, R'=OCH_3 α-D-holacosamine **14**	94°	+103	+346
	R=OCH_3, R'=H β-D-holacosamine **15**	119°	- 57	
	R=H, R'=OCH_3 α-D-holosamine **19**	154/ 156°	+205	+369
	R=OCH_3, R'=H β-D-holosamine **20**	159/ 163°	+ 35	

TABLEAU VI

Propriétés des α et β -D et L-méthyl glycosides des amino sucres isolés des feuilles d'Holarrhena antidysenterica des Indes.

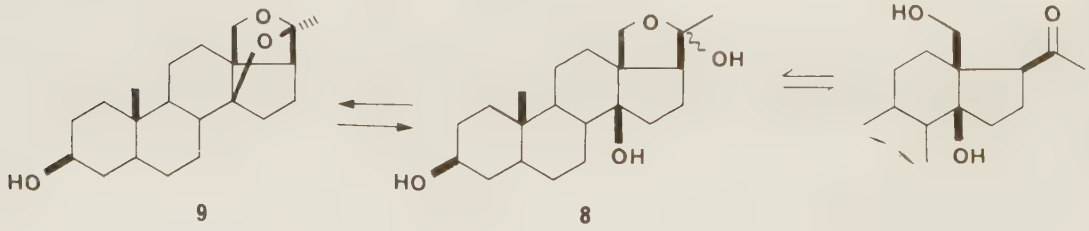
chapitre II

SYNTHESES PARTIELLES DE L'HOLANTOGENINE

ET DE L'ANHYDROHOLANTOGENINE

Nous avons démontré dans le chapitre précédent, la facilité de l'interconversion entre holantogénine **8** et anhydroholantogénine **9**.

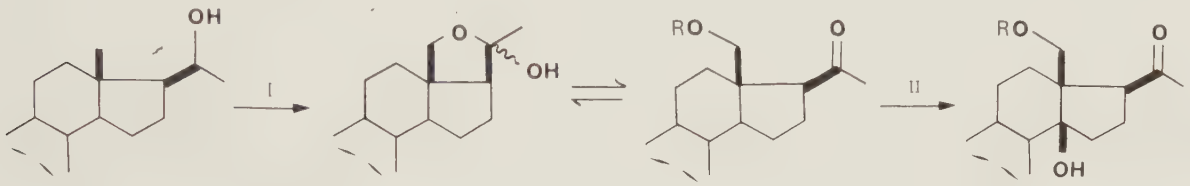
La synthèse partielle de ces deux génines peut ainsi se résumer à une seule synthèse, celle de l'holantogénine, c'est-à-dire d'un stéroïde comportant les fonctions hémiacétal 18 → 20 et alcool 14 β.



9 **8**

L'introduction de l'alcool tertiaire n'est réalisée qu'au dernier stade étant donnée son élimination facile dans le cas des holantosines et de leurs génines.

C'est donc la fonctionnalisation d'un prègnanol -(20R) en hémiacétal 18 → 20 qui constitue la première étape (I) de cette synthèse. L'hémiacétal doit être stabilisé sous sa forme tautomérique ouverte de façon à libérer le carbonyle en 20, initiateur indispensable de la seconde étape (II): l'introduction de l'hydroxyle-14β.

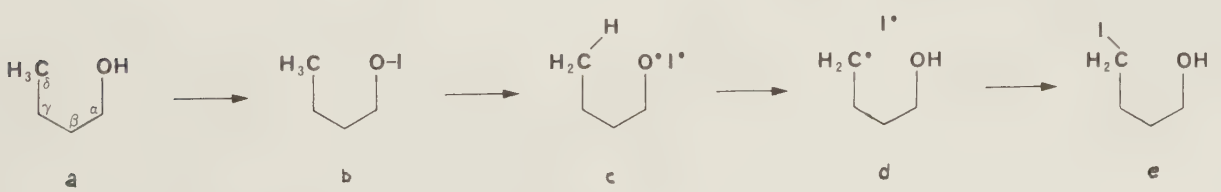


R = H ou Ac

2.1 PREPARATION de l'HEMIACETAL

La fonctionnalisation d'un méthyle en δ d'un hydroxyle par la "Méthode à l'hypoïodite" (16,17) permet d'accéder selon les conditions expérimentales, soit à un hémiacétal, soit à une lactone, soit à un éther cyclique.

Le schème généralement admis pour les premières étapes (18-21) est le suivant:



Le dérivé iodé **e** peut à nouveau réagir pour donner l'hypoïodite **f** . Celui-ci subit une rupture homolytique de la liaison O-I et donne le radical **g** . Selon les positions relatives des atomes d'iode et d'oxygène par rapport à l'axe C-O, ce radical **g** évoluera suivant les voies A,B ou C vers les produits **i** ou **j**,(18).

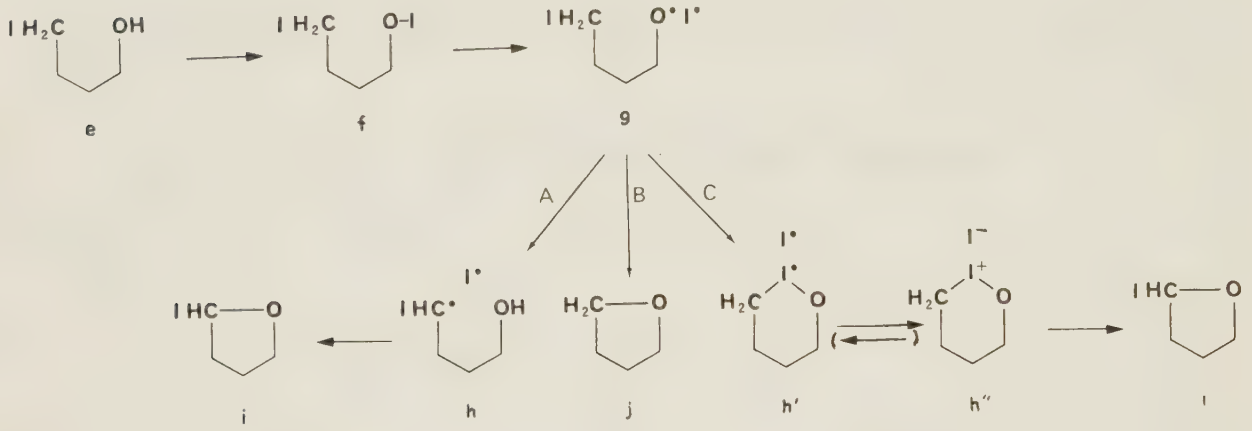
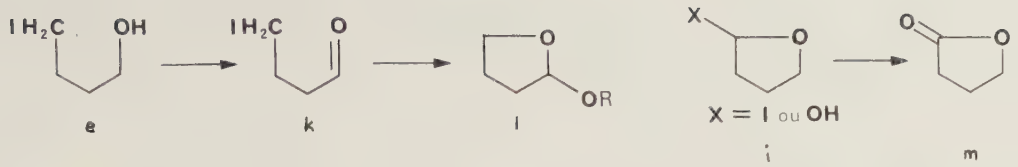


TABLEAU VII

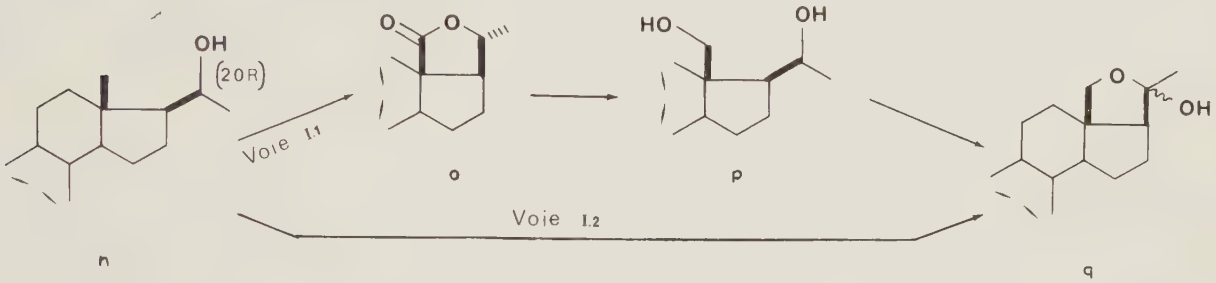
Lorsque l'oxygène est dans le prolongement de la liaison I-C, l'iode en position anti par rapport à l'oxygène, il y a substitution nucléophile intramoléculaire de l'iode et formation d'un éther cyclique **j** (voie B). Dans les autres cas c'est l'intermédiaire **i** qui se forme, soit par voie radicalaire (voie A), soit par voie ionique (voie C).

Bien que les dérivés iodés **e** et **i** n'aient pas été isolés par les auteurs précités, ils peuvent conduire soit à l'acétal **l** (oxydation de **e** par le réactif de KILIANI suivie d'un traitement par de l'acétate d'argent dans du méthanol(17,22,23)soit à la lactone **m** (oxydation chromique de **i**), (17,24).



Le passage d'une lactone de type **m** à un hémiacétal de type **l** (R=H) étant connu en série stéroïdique (25) c'est cette voie qui fut suivie dans un premier temps (voie I.1) (**o → q**).

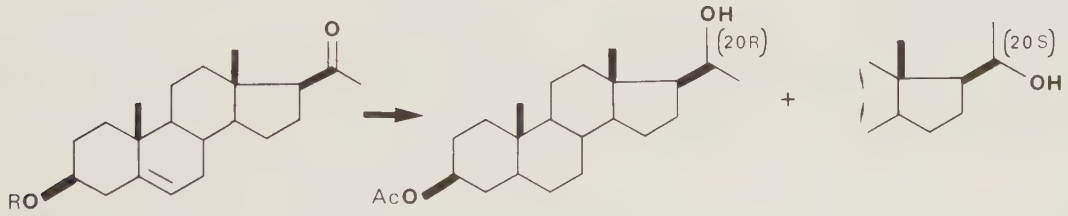
Nous exposerons ultérieurement une méthode plus rapide permettant l'accès direct aux hémiacétals stéroïdiques (voie I 2).



2.1.1 OBTENTION D'HEMIACETAL 18→20 STEROIDIQUE PAR L'INTERMEDIAIRE LACTONIQUE (VOIE I.1).

Selon la littérature(17 24)la voie I.1 conduisant aux lactones, donne de meilleurs rendements que I.2 (50% contre 25 à 40%). La voie I.1 a donc été choisie tout d'abord.

C'est ainsi que l'acétoxy - 3β hydroxy-(20R) prégnane-5α **22**(26) obtenu à partir de la pregnénolone par acétylation **21** puis hydrogénation catalytique, est fonctionnalisé en 18 pour donner la lactone**24**.

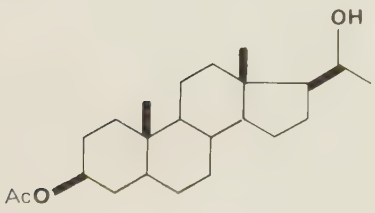


R = H
21 R = Ac

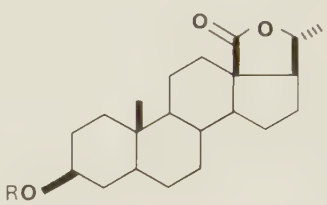
22

23

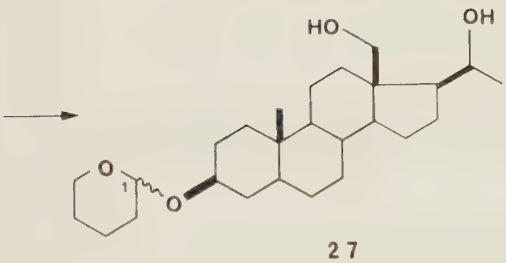
La saponification douce de **24** suivie d'une protection de l'alcool en 3 sous forme de dérivé tétrahydropyrannylé (mélange des épimères en 1') conduit à **26**.



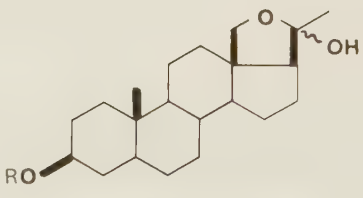
22



24 R = Ac
25 R = H
26 R = T.H.P.



27



28 R = T.H.P.
29 R = H
30 R = Ac

La réduction du cycle lactonique par l'aluminohydrure de lithium 27,28) donne le diol - 18, (20R) correspondant **27** qui est oxydé sélectivement en 20 par la méthode d'OPPENAUER (couple isopropylate d'aluminium/cyclohexanone) (29). L'alcool secondaire en 20, est oxydé le premier, donnant lieu à la formation de l'hémiacétal 18 → 20 **28**. Par hydrolyse acide (acide acétique/eau 2:1), l'alcool en 3 est régénéré **29**, puis acétylé **30**.

En réalité, l'oxydation du diol **27**, selon la méthode d'OPPENAUER, ne donne pas de très bons résultats (réaction incomplète, produits

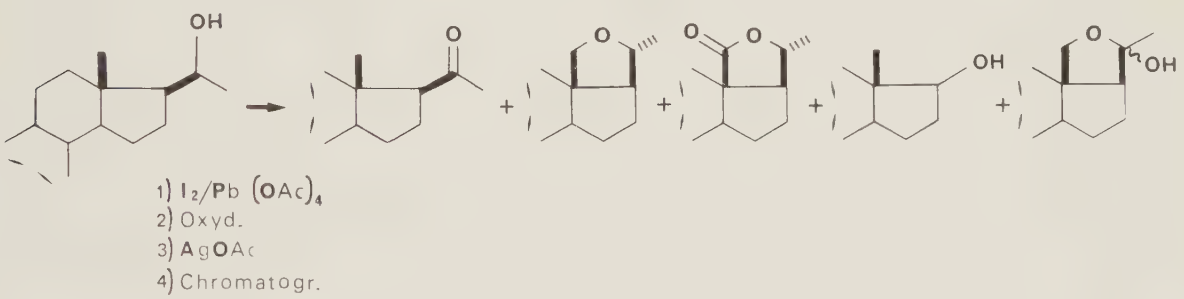
secondaires difficiles à séparer). Par ailleurs, l'oxydation du diol-18, 20 par le carbonate d'argent (30) n'a pas donné de meilleurs rendements.*(31)

C'est pour ces raisons que nous avons été amenés à étudier les conditions permettant d'améliorer le rendement en hémiacétal, selon la voie I.2.

2.1.2 OBTENTION DIRECTE DE L'HEMIACETAL (VOIE I.2)

Selon WETTSTEIN et coll. (17), il est possible de préparer les hémiacétal par la "Méthode à l'hypoïodite" en utilisant une demi mole d'iodé ou en réduisant le temps de réaction, et de s'arrêter, ainsi, au stade de l'intermédiaire iodo-alcool de type **e** (Tabl.VII).

Dans la technique générale, cet intermédiaire n'étant pas isolé (32) le produit brut de la réaction est traité immédiatement par le réactif de KILIANI, puis par de l'acétate d'argent dans un solvant hydroxylé, et, enfin chromatographié. Il résulte de cette suite de réactions, un mélange dans lequel l'hémiacétal est accompagné de nombreux produits secondaires de polarités voisines.

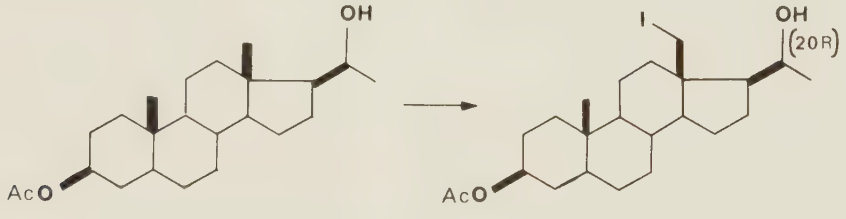


L'originalité de ce travail a consisté en l'isolement de l'intermédiaire iodo-alcool , ce qui a permis d'améliorer le rende-

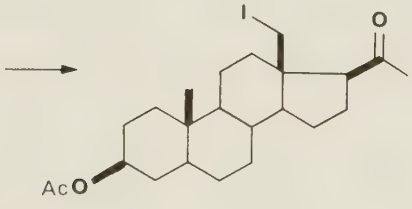
*D'autres techniques d'oxydation sélective d'un alcool secondaire, telle que l'utilisation de la NBS dans l'acétone aqueuse, n'ont pas donné de meilleurs résultats.

ment en hémiacétal tout en en simplifiant l'obtention. Au cours du traitement de **22** par le tétracétate de plomb en présence d'iode, le produit **31** a été isolé (33,34). Cet iodo-alcool cristallise de l'acétone avec un rendement de 60%, et se montre sous cette forme, très stable. Son spectre IR, outre les vibrations dues à l'ester acétique (ν=1.715, 1.250 et 1.025 cm^{-1}), présente une bande OH à 3.480 cm^{-1}. En RMN, on observe la disparition du singulet du méthyle 18 de **22** et l'apparition d'un CH_2 sous forme d'un système AB dans **31** (A à 3,10; B à 3,37) (J=11 Hz).

L'analyse confirme la substitution en 18, en révélant la présence d'un atome d'iode.



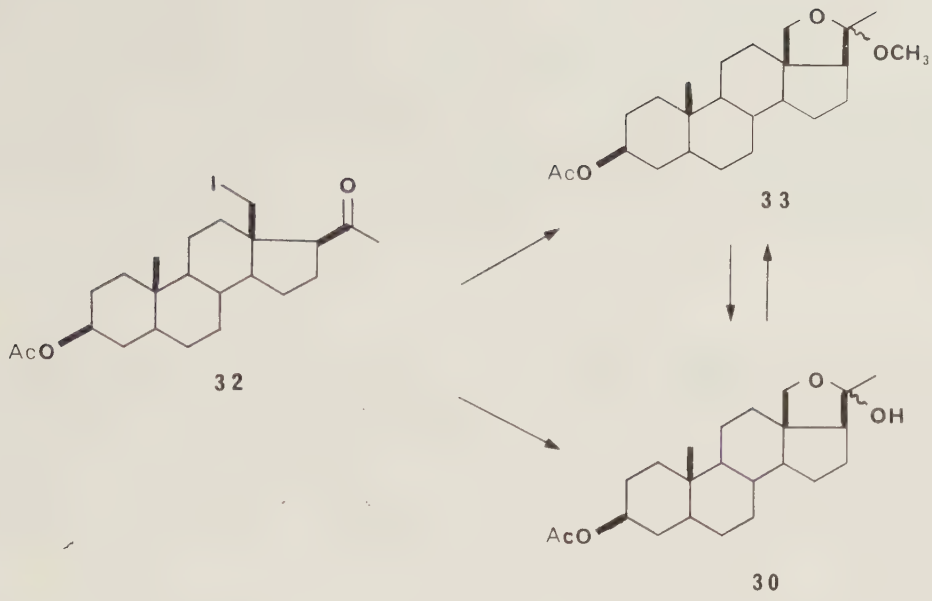
22 **31**



32

L'oxydation chromique de **31** conduit quantitativement à l'iodo-cétone **32** qui cristallise de l'hexane. Sa structure est confirmée par ses données spectrales: IR (νC=O à 1.710 cm^{-1}), RMN (le méthyle 21, de doublet devient singulet à 2,25 ppm et le signal du CH_2-18 représentant deux protons à l'intégration, devient singulet à 3,20 ppm) et par son analyse ($C_{23}H_{37}O_3I$).

Mise en solution dans le méthanol en présence d'acétate d'argent, l'iodo-cétone **32**, après ébullition à reflux de 2 heures, conduit à l'acétal 20 ξ,**33**.



Contrairement au schéma proposé par WEHRLI et coll. dans une synthèse de l'holantogénine réalisée indépendamment (32), il n'y a pas formation de l'ester acétalique dans ces conditions, mais bien de l'acétal méthylique **33** . (voir chapitre III).

Par hydrolyse acide de l'acétal **33** , on obtient l'hémiacétal correspondant **30** . Le même résultat est atteint par filtration de l'acétal **33** sur "Florisil" ou sur silice hydratée. Il est possible d'obtenir directement l'hémiacétal **30** à partir de l'iodo-cétone en remplaçant, lors du traitement par l'acétate d'argent,le méthanol par de l'acétone aqueuse, ce qui démontre qu'il s'agit d'une réaction de solvolyse.

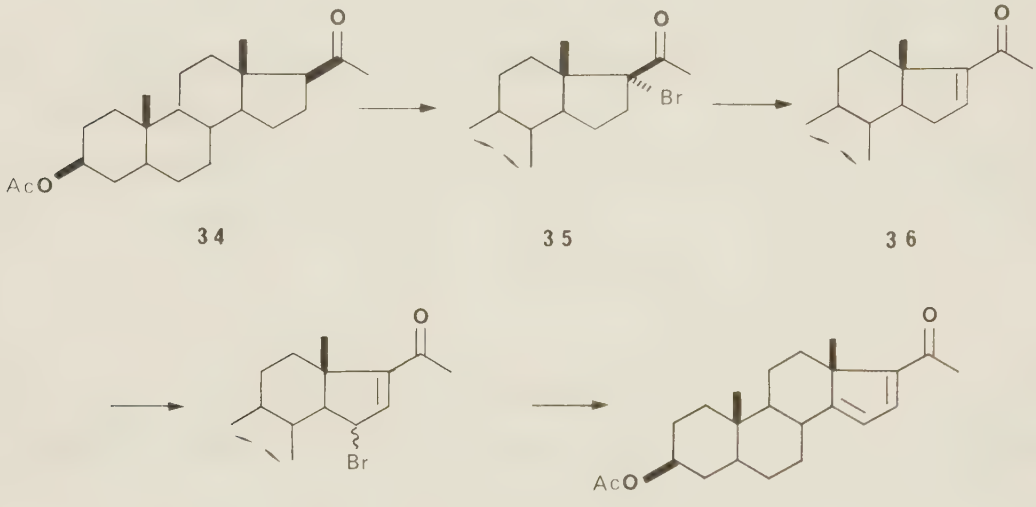
2_2 INTRODUCTION de l'ALCOOL 14ß

2_2_1 SUR UN CETO-20 PREGNANE

Unefonction alcool-14ß peut être introduite dans une prégnanone-20 (35,36) ne comportant pas de groupement en 18 **34** , par bromation sélective en 17α **35**, suivie d'une debromhydratation en cétone conjuguée **36**.L'introduction de la double liaison en 14-15 est

réalisée à nouveau par bromation [37], puis débromhydratation **38**.

Traitée par une mole de peracide, une diénone-14, 16 donne le mono-époxyde-14, 15β qui, par hydrogènation catalytique conduit à l'hydroxy-14β céto-20 prègnane-5 α, avec, en majorité l'épimère 17β-H (35).



34 **35** **36**

[37] **38**

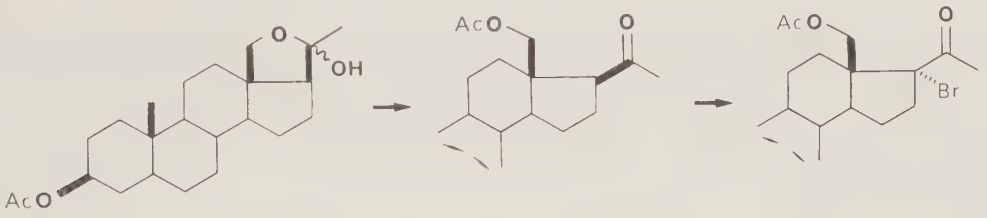
Le but poursuivi, étant l'application de cette méthode à des stéroïdes hydroxylés en 18, les différentes étapes ont été misès au point sur l'acétoxy-3 β hydroxy-(20R), prègnane-5α. On trouvera dans la partie expérimentale les conditions jugées les meilleures, en particulier, l'introduction du brome par la N-bromosuccinimide (NBS) et la débromhydratation par le diméthylformamide (DMF) qui remplace avantageusement la collidine généralement utilisée.

2.1.2 SUR UN ACETOXY-18 CETO-20 PREGNANE

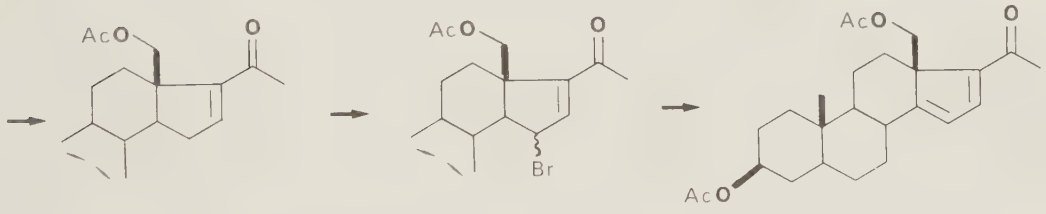
La technique précédente reposant sur la présence d'une fonction cétone en 20, il importait de bloquer l'hémiacétal **30** sous sa forme tautomere ouverte.

Contrairement à ce qui a été observé dans le cas des holantogénine et anhydroholantogénine, l'action conjugée de l'anhydride acétique et de l'acide p.-toluène sulfonique n'a pas permis d'obtenir le céto-ester attendu **39**. C'est l'acétylation pyridinée à 110° (17, 37) qui, après extraction, donne un mélange à parties égales de produit de départ et de diacétoxy-3β, 18 prègnane-5α one-20 **39**.

Le céto-diester **39**, irradié dans le tétrachlorure de carbone en présence de N-bromosuccinimide (NBS) donne la cétone α-bromée **40**. La débromhydratation est réalisée par chauffage à 120° dans le diméthylformamide (DMF) pendant une nuit, **41**.



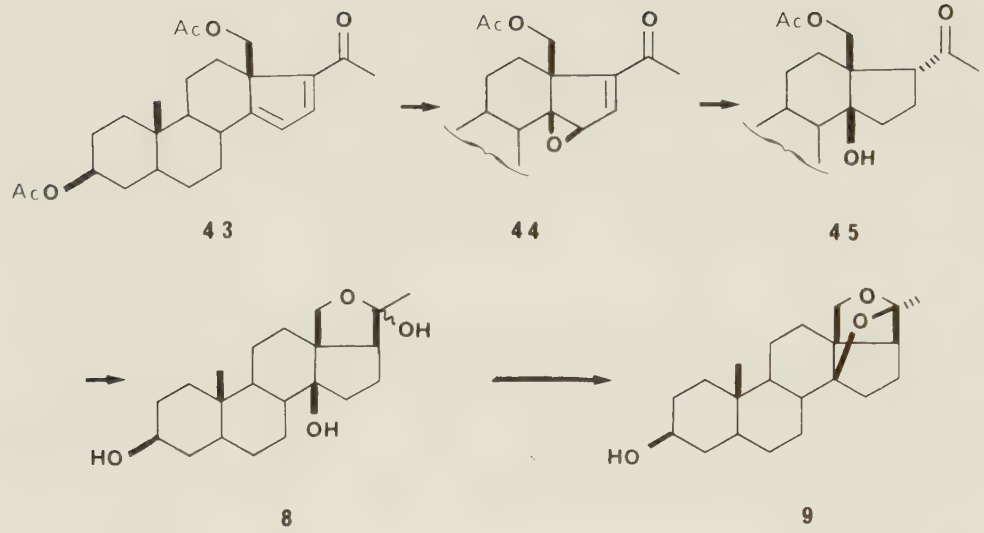
30 **39** **40**



41 [**42**] **43**

Le même traitement (NBS/hν puis DMF/Δ) renouvelé sur la cétone insaturée, conduit à la diènone **43**.

L'époxydation de **43** par un équivalent molaire d'acide paranitroperbenzoique (Ac. PNPB) donne l'époxyde **44**. L'hydrogènation catalytique conduit au céto-ester hydroxylé en 14β **45**, de configuration 17β-H (principalement).



Cette configuration 17β-H est confirmée par l'étude du dichroïsme circulaire du produit purifié **45**. Le signe négatif de l'effet Cotton et sa valeur ($\Delta\varepsilon$= -1,90) sont en accord avec les données de la littérature (2).

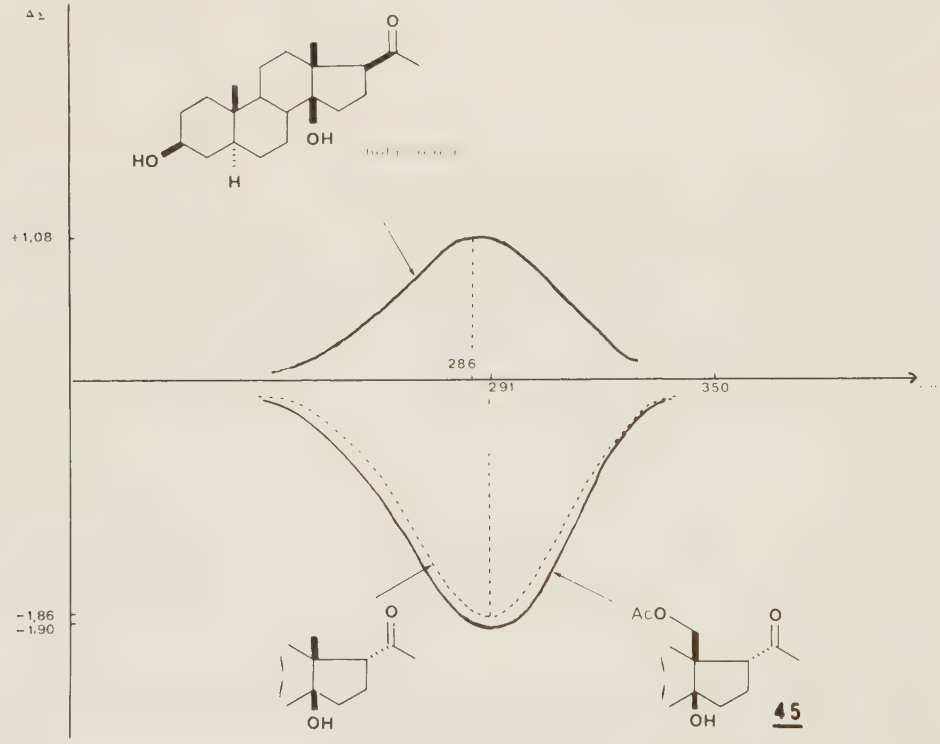


FIGURE VIII

Dichroisme circulaire de 1'holadiolone, de 1'épi-17 holadiolone et de **45** .

La saponification de **45** donne l'hémiacétal correspondant dont les constantes physiques et les données spectrales sont celle de l'holantogénine **8** .

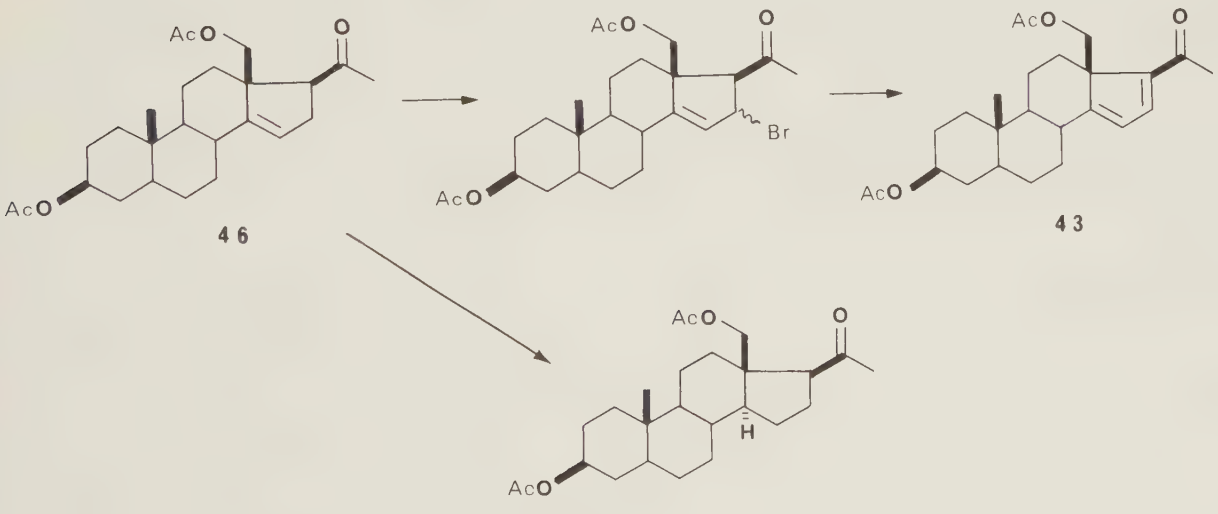
La sublimation sous vide de cet hémiacétal **8** donne un produit de deshydratation identifié à l'anhydroholantogénine **9**.

Deux corrélations supplémentaires ont été réalisées à partir des holantosines ou de leurs génines.

L'acétylation de ces dérivés en présence d'acide p-toluène sulfonique conduit au diacétoxy-3β,18 5α-prègnène-14 one-20, **46**,(7).

L'hydrogènation catalytique de ce dérivé insaturé **46** donne le céto-diester de confirguration 14α-H correspondant, dont les constantes physiques et les données spectrales sont celles de **39**.

Ce même céto-diester insaturé **46** traité dans les mêmes conditions que **39** (NBS/h ν puis DMF/Δ) conduit à une diénone identifiée à **43** .

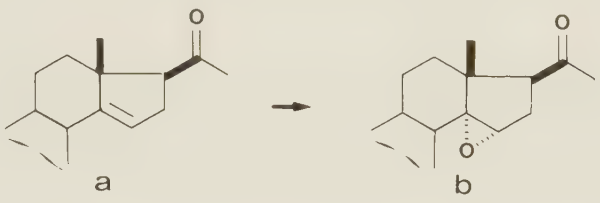


46 **43** **39**

Remarques sur l'époxydation de Δ-14 stéroïdes

Comme l'ont remarqué certains auteurs (38), l'attaque d'une double liaison Δ-14 par un peracide, se fait du même côté que l'approche du catalyseur lors d'une hydrogènation.

C'est ainsi que l'époxydation d'une prègnène-14 one-20, **a**, donne, principalement, par action de l'acide perbenzoïque, l'époxyde-α **b**, (39). De même, comme nous l'avons vu, l'hydrogènation catalytique de **46** conduit au produit saturé de configuration 14α -H, **39**. L'attaque a donc lieu par la face la moins encombrée de la molécule.



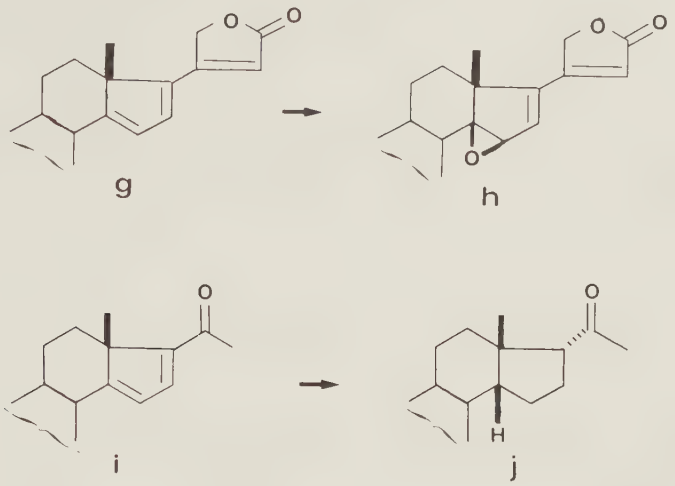
a b

Toutefois, lorsque le carbone 17 est hybridé sp^2, **c**, l'époxydation conduit exclusivement à l'époxyde β (**c** → **d**) (38). Ces résultats sont à rapprocher de ceux de l'hydrogènation catalytique (C/Pd, EtOH) d'une androstène-14 one-17, **e**, en iso-14 androstanone -17, **f** (40).

c d

e f

Dans le cas d'un diène-14,16 **g**, on observe, en plus d'une époxydation β, une régiospécificité de la réaction en présence d'un équivalent molaire de peracide (**g** → **h**) (41). L'hydrogènation ($Pd/CaCO_3$, EtOH) d'un tel diène, **i**, conduit également à un dérivé de configuration 14β-H, **j** (42).



g h

i j

2.3 CONCLUSIONS

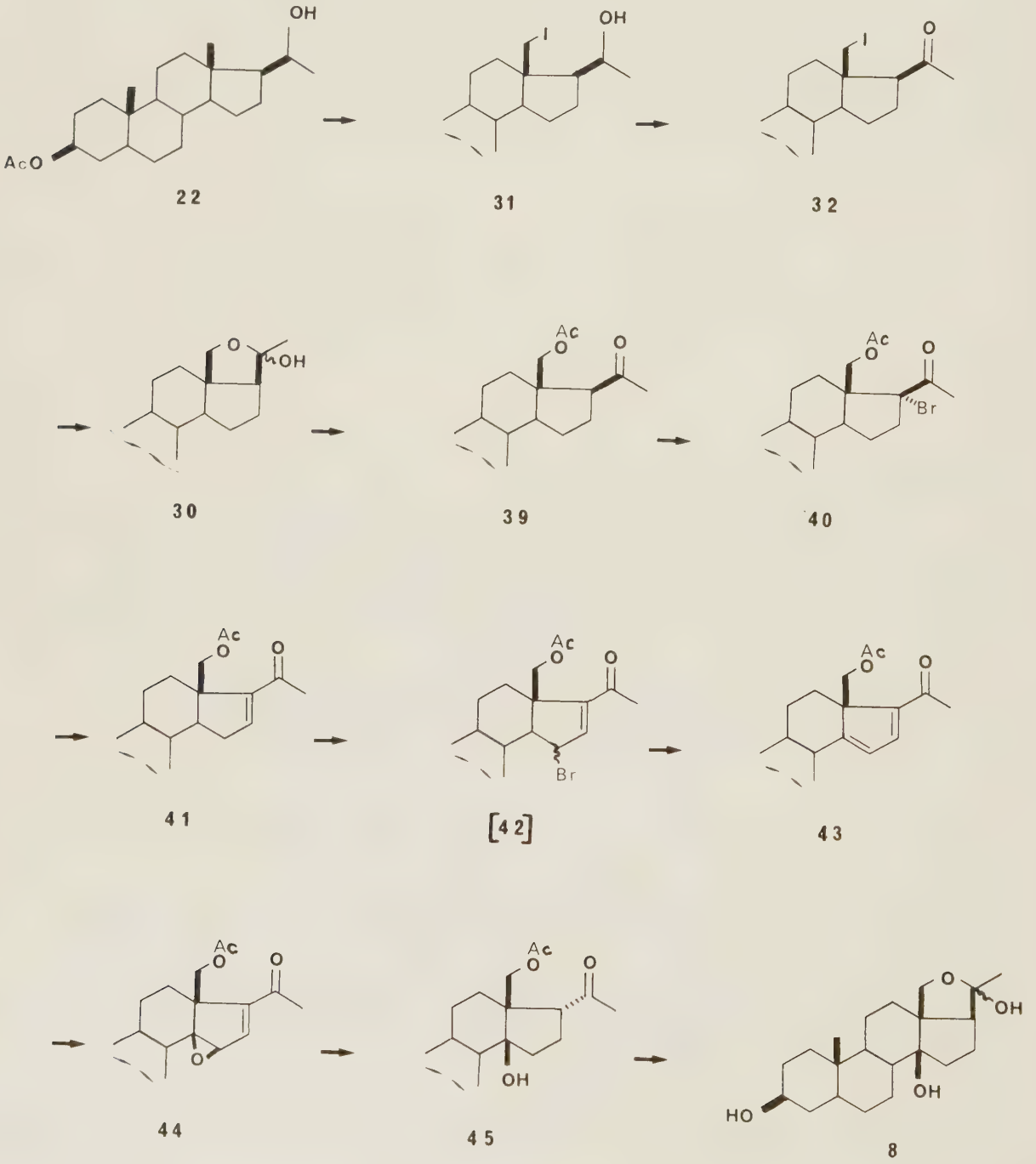
I° La synthèse de l'holantogénine et de l'anhydroholantogénine, rappelée dans le tableau VIII, a été réalisée par introductions successives des fonctions alcool en 18 et 14β sur l'acétoxy-3β prègnane-5α ol-(20R). Le groupement OH-14β est introduit de façon stéréospécifique aussi bien sur un stéroïde comportant un CH_3-18 que sur celui possèdant une fonction acétoxy-18.

2° Les mises au point de la synthèse des holantogénine et anhydroholantogénine ont permis d'isoler les iodo-18 prègnane-5 ol-(20R) avec, comme avantages immédiats:
-amélioration des rendements en hémiacétal ou acétal-18 → 20 stéroidiques,
-élimination facile des produits secondaires dès le premier stade de la "Réaction à l'hypoïodite".

3° Grâce à ces dérivés iodés, il a été possible d'accéder directe-

ment à de nouveaux dérivés substitués en 18, comme nous le verrons dans le dernier chapitre.

4° Le problème de l'ouverture des hémiacétals sous leur forme tautomère d'hydroxy-cétone, s'étant posé au cours de cette synthèse, ceci nous a conduits à étudier dans le chapitre suivant, leur comportement vis à vis des différents réactifs susceptibles de bloquer, soit l'alcool en 18, soit la cétone en 20.



22 31 32

30 39 40

41 [42] 43

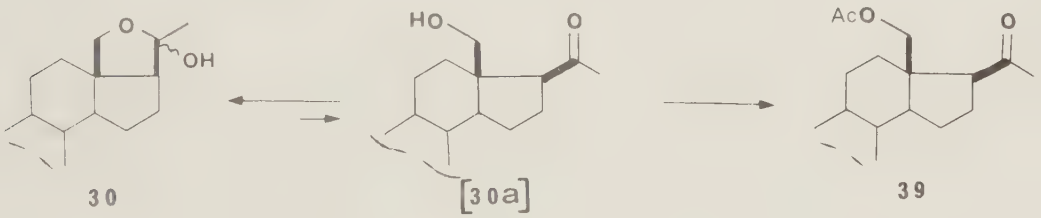
44 45 8

TABLEAU VIII

chapitre III

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REACTIVITE DES HEMIACETALS ET DES ACETALS 18→20 STEROIDIQUES

Les problèmes posés par l'ouverture en céto-ester de la fonction hémiacétalique 18 → 20 (cf. page 44) dans l'acétoxy-3β époxy-18, 20 hydroxy-20ξ prègnane-5α **30**, nous ont conduits à étudier la réactivité de ce système dans différentes conditions acide ou basique.



30 [**30a**] **39**

L'isolement des iodo-18 céto-20 stéroïdes a permis de préciser la nature des produits réellement formés après leur traitement

par l'acétate d'argent dans un solvant hydroxylé (méthanol, éthanol, eau).

De ce fait, il apparaît nécessaire d'établir préalablement le mécanisme de formation des hémiacétals et acétals à partir des iodo-18 céto-20 stéroïdes.

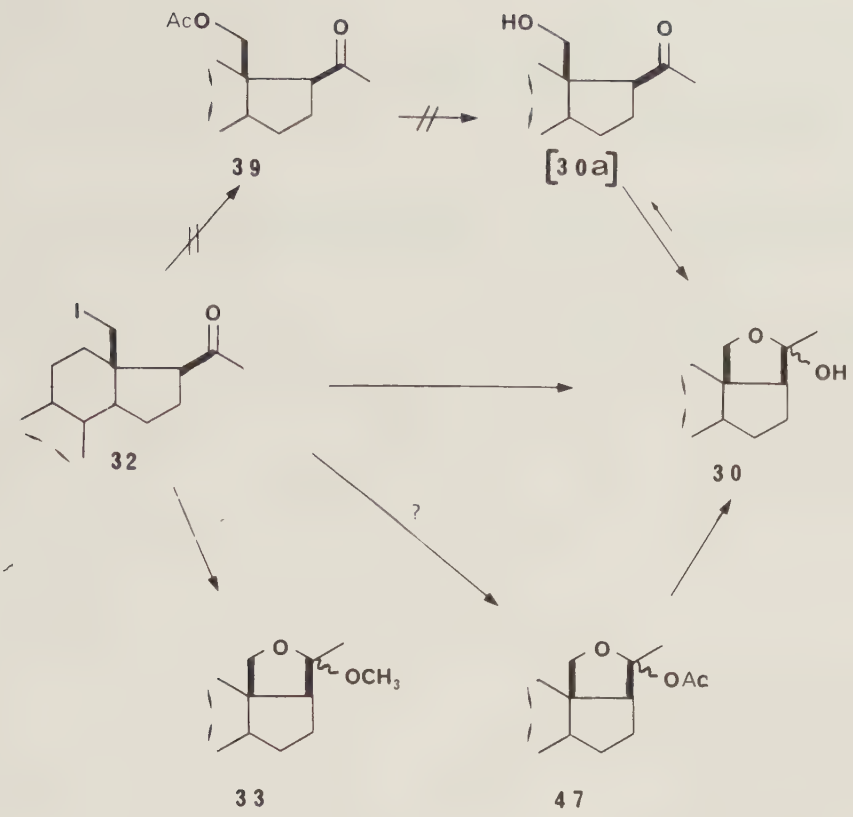
3.1 FORMATION des HEMIACETALS et des ACETALS 18→20 à partir des IODO-18 CETO-20 PREGNANES

Comme nous l'avons vu précédemment, l'iodo-18 céto-20 prègnane, **32**, après ébullition dans le méthanol, en présence d'acétate d'argent puis chromatographie, conduit à l'hémiacétal, **30**, (12).

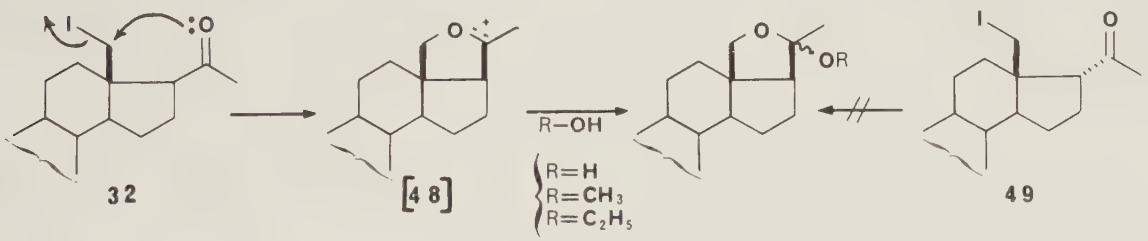
La formation de ces hémiacétals résulterait, d'après ISELI et FUKUSHIMA (22), d'une substitution de l'iode en 18 par l'ion acétate, pour donner intermédiairement, le céto-ester **39**. Une solvolyse du céto-ester conduirait au céto-alcool, isolé sous forme d'hémiacétal **30**. En fait, la substitution de l'iode par l'ion acétate est peu probable, comme il sera établi au chapitre IV. Le caractère néopentylique du carbone 18, et la faible nucléophilie de l'ion acétate, ne sont pas favorables aux réactions intermoléculaires en 18.

D'autre part, le céto-ester **39**, préparé selon une voie différente (cf. chapitre II, page 47), n'est pas modifié par ébullition prolongée dans le méthanol en présence d'acétate d'argent.

WEHRLI et coll. (32) infirment également cette hypothèse et proposent le passage par l'intermédiaire d'un acétate d'hémiacétal **47**. Cette dernière assertion n'est pas compatible avec l'isolement, dans des conditions strictement identiques, de l'acétal méthylique 20ξ, **33**, comme produit de la réaction, c'est-à-dire avant chromatographie sur silice hydratée.



Une réaction de substitution intramoléculaire de l'iode par l'oxygène du carbonyle (cf. chapitre IV, formation des éthers cycliques) (34) semble plus vraisemblable. Le déficit électronique créé en 20 est alors comblé par un doublet de l'oxygène du solvant hydroxylé. Ceci explique la formation des acétals méthyliques en présence de méthanol, des acétals éthyliques en présence d'éthanol et des hémiacétals en présence d'eau.

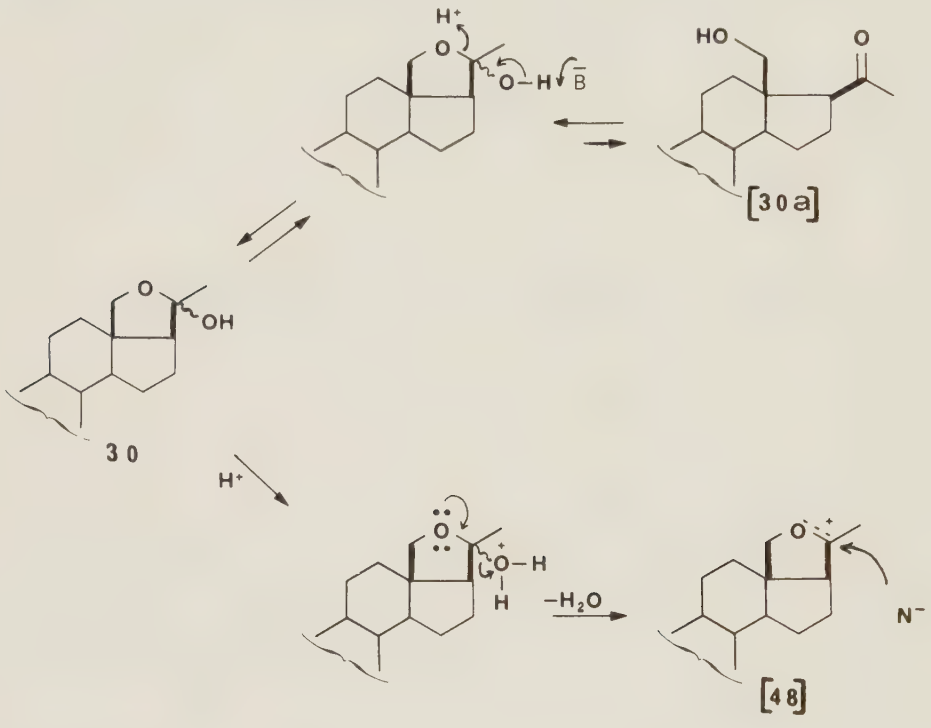


Comme on pouvait s'y attendre, l'éloignement du carbonyle en 20 et du CH_2-18 ne permet pas cette cyclisation intramoléculaire. En effet, **49** traité dans les mêmes conditions (AcOAg/MeOH/)n'est pas modifié.

3_2 TAUTOMERIE des HEMIACETALS

3_2_1 FORMES TAUTOMERES

Comme le montre le schéma, les hémiacétals 18 ⟶ 20 stéroïdiques peuvent exister également à l'état d'hydroxy-cétone. De ce fait, on peut envisager une réactivité de l'une ou l'autre de ces deux formes, selon l'acidité ou la basicité du milieu.



Par contre, les acétals correspondants, pour lesquels il n'existe pas d'équilibre tautomérique, ne sont susceptibles de réagir que dans des conditions acides, en faisant intervenir le cation mésomère [48].

De la basicité ou de l'acidité du milieu, dépend donc la réactivité de ces composés.

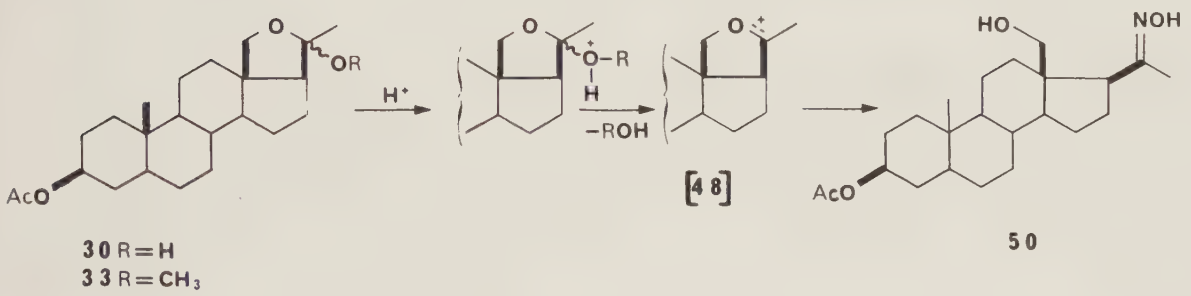
En vue de confirmer ces données, l'oximation des hémiacétals et acétals 18 ⟶ 20 a été tentée dans différentes conditions. Puis,

nous examinerons très brièvement la réactivité de ces dérivés en milieu basique, pour, ensuite, nous intéresser aux attaques nucléophiles, dont ils font l'objet en milieu acide.

3.2.2 OXIMATION DES ACETALS ET HEMIACETALS 18 ⟶ 20 STEROIDIQUES

Traités par l'acétate d'hydroxylamine (HCl, NH_2OH/AcONa) dans le méthanol à chaud, l'acétal **33** et l'hémiacétal **30** fournissent quantitativement l'alcool-oxime **50** (43,44). Le milieu réactionnel étant à un pH voisin de 5, il nous est permis de supposer que **30** et **33** passent intermédiairement par le cation [48]. Un mécanisme sera proposé dans le paragraphe 3.4.1.

MILIEU ACIDE : NH_2OH, AcOH/CH_3OH

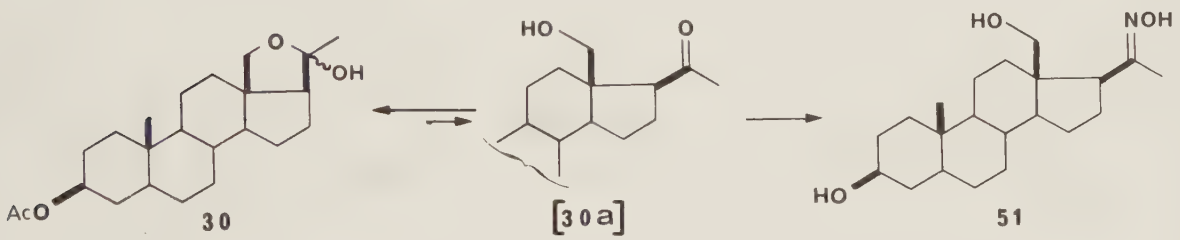


30 R=H
33 R=CH_3

[48]

50

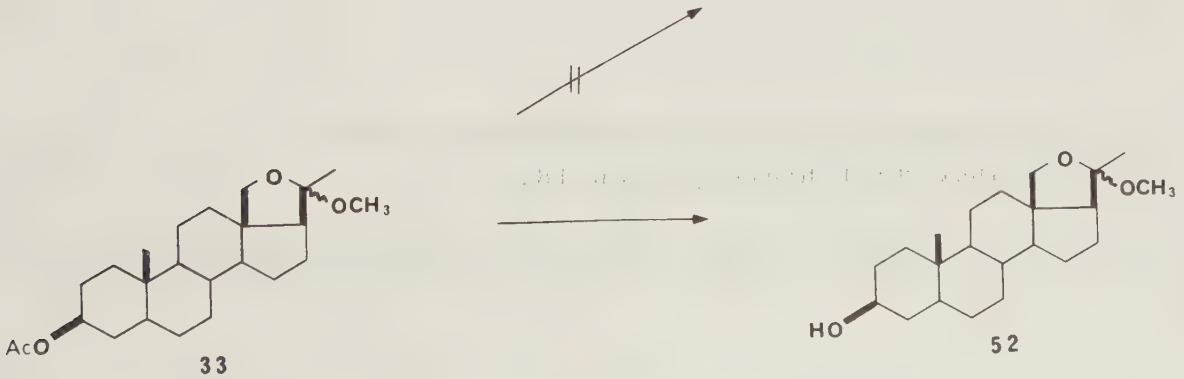
MILIEU BASIQUE NH_2OH/KOH methanolique N



30

[30a]

51



33

52

Porté à l'ébullition à reflux en solution dans de la potasse méthanolique N, en présence de chlorhydrate d'hydroxylamine, seul l'hémiacétal **30** donne quantitativement, le diol-oxime **51** .

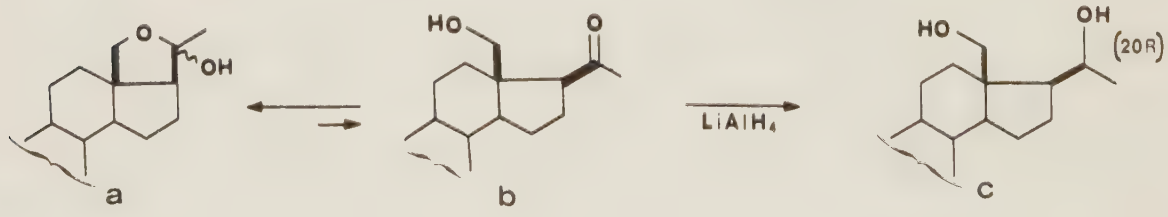
Cette différence de réactivité vis-à-vis de l'hydroxylamine en milieu alcalin peut s'expliquer par l'oximation du carbonyle en 20 de la forme ouverte[**30a**] à laquelle, seul, l'hémiacétal peut accéder.

Il est à remarquer, que le chlorhydrate d'hydroxylamine en solution dans la pyridine à 50°, peut protoner l'oxygène en 20 de **30** ou de **33** , donner intermédiairement le cation[**48**]et conduire à la formation de l'alcool-oxime **50** .

3.3 REACTIVITE en MILIEU BASIQUE

3.3.1 REDUCTION PAR ALUMINOHYDRURE DE LITHIUM

LABLER (45) a montré que la réduction de l'hémiacétal **a** par l'aluminohydrure de lithium dans le THF, conduit stéréospécifiquement au diol-18,(20R), **c** , produit de réduction de l'hydroxycétone **b** .



La stéréospécificité de cette réduction peut s'expliquer par l'assistance de l'hydroxyle en 18.

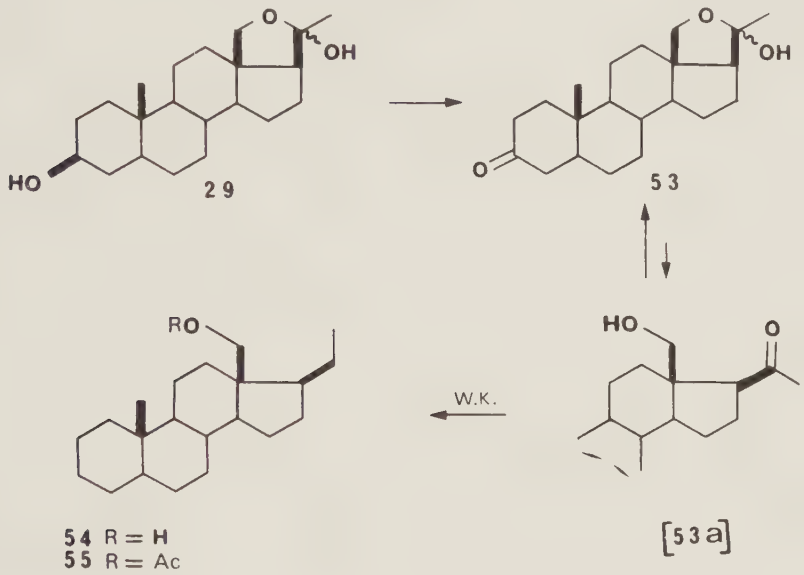
Une confirmation de cette réactivité de l'hémiacétal en milieu

basique est apportée lors de sa réduction par la méthode de WOLFF-KISHNER.

3.3.2 REDUCTION DE WOLFF-KISHNER (46) APPLIQUEE A UN HEMIACETAL 18→20 STEROIDIQUE.

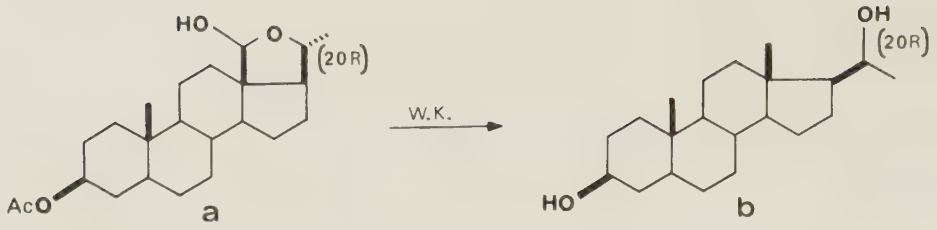
L'hémiacétal **53**, après chauffage à l'ébullition à reflux dans de l'éthylène-glycol, en présence d'hydrate d'hydrazine et de potasse, conduit à un nouveau produit dont les spectres IR (disparition du carbonyle, présence d'un hydroxyle (ν intense à 3.300 cm^{-1})), de RMN et de masse (M^+ et M-31, perte de CH_2OH) sont ceux d'un hydroxy-18 prégnane-5α **54**.

Les données physico-chimiques du produit acétylé correspondant, **55**, confirment cette structure (M^+ et M-73, perte de CH_2OAc).



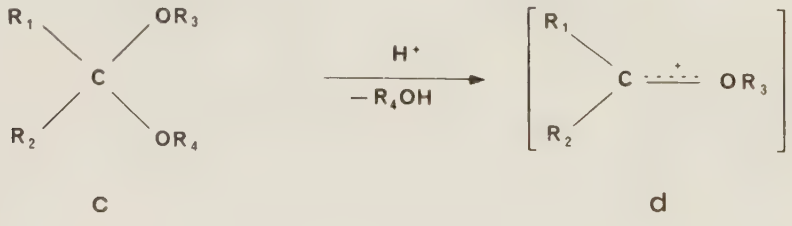
La formation de ce prègnanol-18 s'explique par les réductions des carbonyles en 3 et en 20 de l'alcool-dicétone [53a].

Ce résultat est d'ailleurs à rapprocher de celui de BARTON et coll. (47) qui, à partir de l'hémiacétal 20→18 **a**, obtiennent, dans les mêmes conditions, le prègnanol-(20R) **b**.

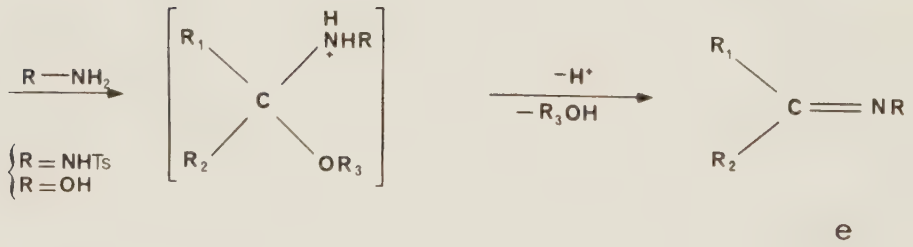


3.4 REACTIVITE en MILIEU ACIDE

On sait que les acétals aliphatiques **c** donnent en milieu acide, par protonation d'un oxygène et élimination d'alcool, le cation mésomère, **d** . Celui-ci peut réagir, alors, avec un groupement nucléophile azoté, tel que la p-tosyl-hydrazine (48) ou l'hydroxylamine (43b), pour conduire aux p.-tosylhydrazones et aux oximes correspondants **e** .



c d



e

Ce même raisonnement peut être appliqué aux hémiacétals et acétals 18 → 20 stéroïdiques.

3.4.1 OXIMATION

a) Mécanisme:

Ainsi l'oximation en milieu acide des acétals 18 → 20 prègnanes **33** (cf. chapitre III,3.2.2.) ne peut s'expliquer que par l'attaque nucléophile, en position 20, de l'hydroxylamine sur le cation mésomère **48** (fig. IX). L'intermédiaire formé **50b** donne par élimination d'un proton, l'hydroxylamino-20 époxy-18,20 prègnane **50a**. Celui-ci, évolue vers l'alcool-oxime **50** .

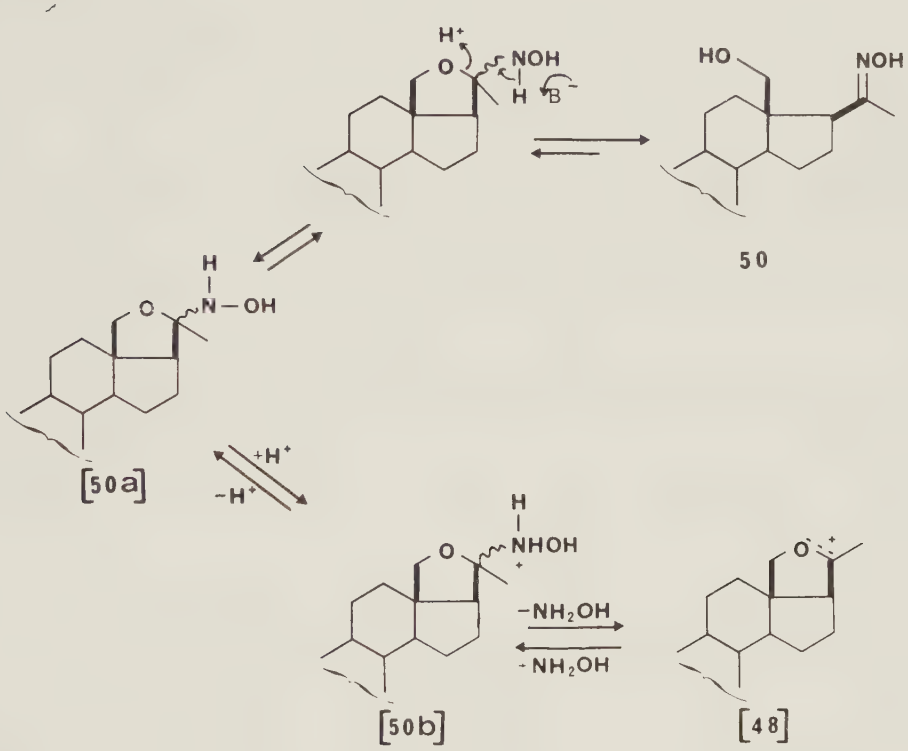
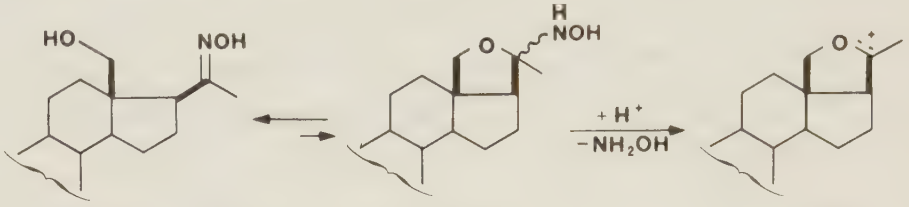


Figure IX

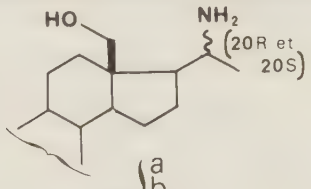
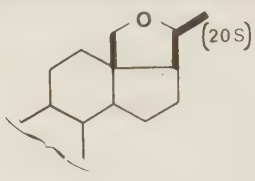
b) Réduction des hydroxy-18 oximo-20 prègnanes:

Comme dans le cas des hémiacétals 18 → 20 prègnanes, on peut admettre, selon l'acidité ou la basicité du milieu, un déplacement vers les formes **50** ou **50 a** .

En milieu acide, il y a donc d'abord déplacement de l'équilibre par protonation de l'azote, suivie de l'élimination d'une molécule d'hydroxylamine (processus inverse de l'oximation). Le carbocation formé peut être piégé par hydrogènation catalytique sous forme d'oxydo-18,(20S) stable **56** (voir chapitre III,3.4.2.)



50 [50a] [48]

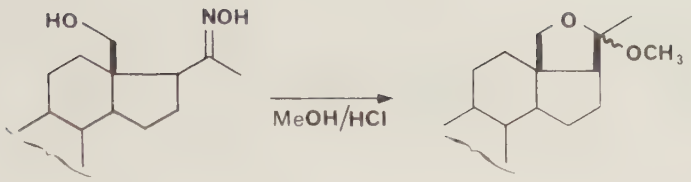
Produits Formés* / Conditions Expérimentales	 **57** a b c d	 **56**
$AcOH/PtO_2/H_2$	85%	15%
AcOH 24h. puis PtO_2/H_2	15%	85%
$AcOH/HCl/PtO_2/H_2$	0	100%
$AlLiH_4$	100% **	0

*% relatifs.
**Série non fonctionnalisée sur le carbone 3.

TABLEAU IX

Le tableau ci-dessus montre que ce déplacement vers la forme cationique est lent en milieu acétique, rapide en milieu chlorhydrique. Ce dernier point est confirmé par l'obtention quantitative d'acétal méthylique-18 → 20 **33** lorsque l'alcool-oxime est traité par le méthanol chlorhydrique.

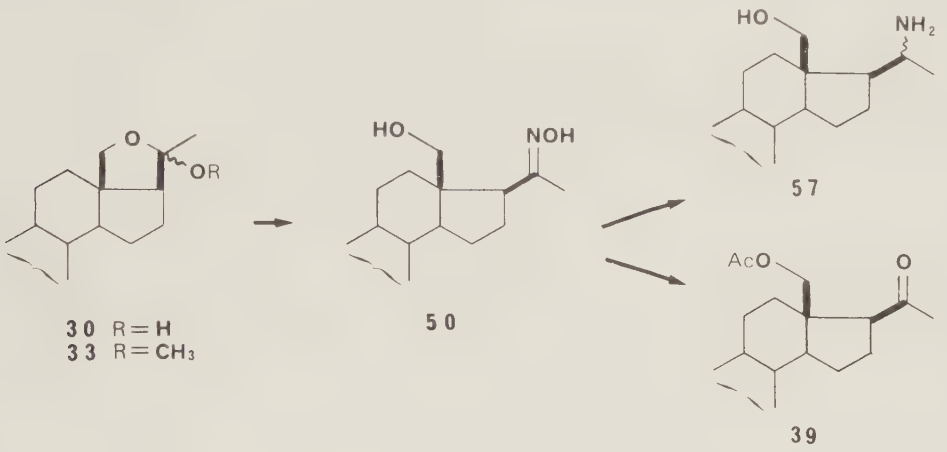
La réduction par l'aluminohydrure de lithium ne conduit qu'aux seuls alcool-amines (20R) et (20S) issues de l'hydroxy-18 oximo-20 prègnane de type **50**.



50 33

c) Applications

L'obtention quantitative d'hydroxy-18 oximo-20 prègnanes, **50** , à partir d'hémiacétals 18 → 20 ou acétals 18 → 20 fait de ces produits, des intermédiaires de choix pour accéder à des dérivés, soit hydroxy-18 amino-20 **57**, soit ester-18 céto-20 prègnanes **39**.



30 R=H
33 R=CH3

50

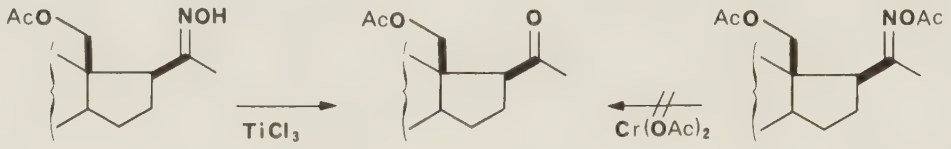
57

39

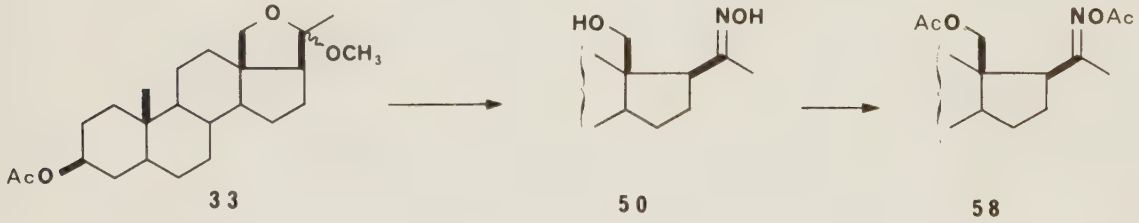
Si l'accès à des composés de type **57** pose peu de problèmes (44) (réduction de l'oxime par $AlLiH_4$ ou hydrogènation catalytique en milieu AcOH), pour obtenir des composés de type **39**, il est nécessaire en revanche, de protéger préalablement l'hydroxyle 18. La régénération du carbonyle 20 doit faire appel, alors, à une méthode suffisamment douce pour ne pas libérer l'hydroxyle en 18, sous peine de revenir à l'hémiacétal.

Afin de respecter ces conditions, l'alcool-oxime **50** est d'abord acétylé. A ce stade, un essai de réduction par l'acétate chromeux à 65°C, selon la méthode de Corey et coll.(49), n'ayant pas

donné de bons résultats, 1'O-acétyl oxime est saponifié sélectivement par une solution N de carbonate disodique dans le méthanol aqueux (1/1).



La méthode de désoximation employée est celle de G.H. TIMMS et E. WILDSMITH (50) qui fait appel à la réduction des oximes par le titane trivalent. Cette méthode présente l'avantage d'être rapide (1 à 2h.) et de se développer à température ambiante. L'imine formée, est hydrolysée très facilement dans les conditions expérimentales employées. L'ester-oxime **59** traité dans ces conditions donne quantitativement le céto-ester **39**, lui-même intermédiaire de synthèse de l'holantogénine.

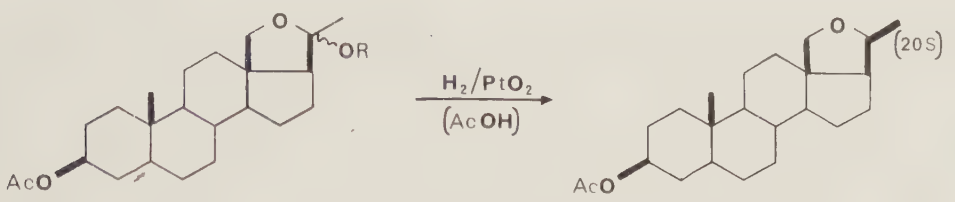


33 **50** **58**

59 **39**

3.4.2 HYDROGENATION CATALYTIQUE DES ACETALS ET HEMIACETALS 18 → 20 STEROIDIQUES

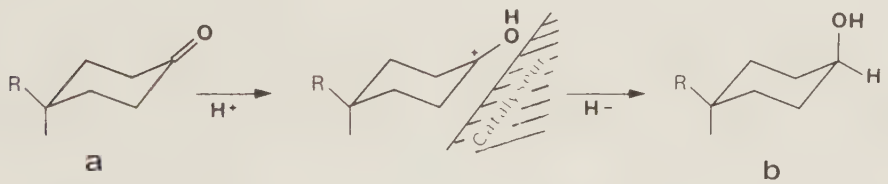
En solution dans l'acide acétique, l'hémiacétal 18 → 20 , **30**, tout comme l'acétal correspondant, **33** , conduit intégralement, sous atmosphère d'hydrogène en présence de platine d'Adams au seul oxolanne 18, (20S), **56**.



30 R = H
33 R = CH_3

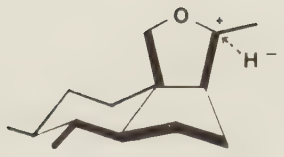
56

Cette réduction stéréospécifique peut s'expliquer selon un mécanisme comparable à celui proposé par BREWSTER (51) pour l'hydrogènation d'une cyclohexanone substituée **a** en milieu acide. La cyclohexanone serait d'abord protonée, puis s'adsorberait sur le catalyseur par sa face la moins encombrée. Un transfert d'hydrure s'effectuant alors à partir du catalyseur, conduirait à l'alcool axial **b**.



a **b**

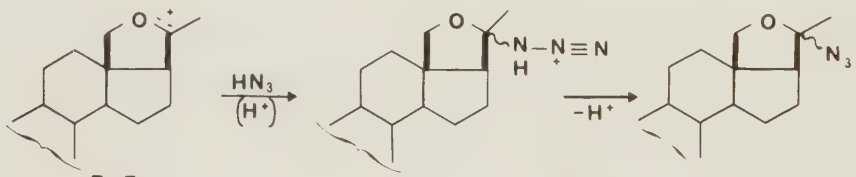
On peut donc assimiler l'hydrogènation catalytique des acétals et hémiacétals, à une attaque nucléophile du cation mésomère [48] par un hydrure provenant du catalyseur, et dont l'approche ne peut se faire que par la face α, la moins encombrée.



[48]

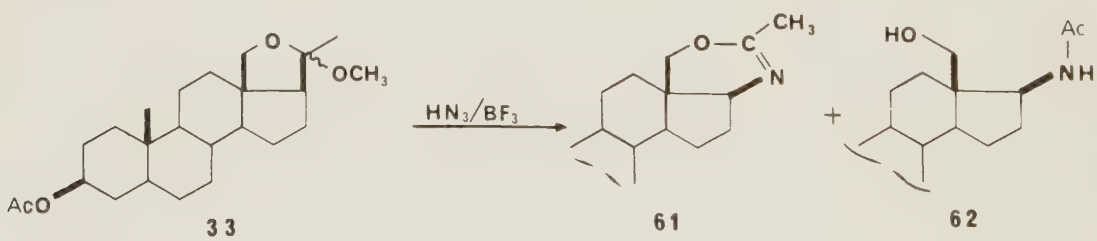
3.4.3 ACTION DE L'ACIDE AZOTHYDRIQUE EN PRESENCE D'UN ACIDE DE LEWIS

Se basant sur les données précédentes, il était possible d'envisager l'addition d'acide azothydrique sur le cation mésomère [48] conduisant à l'intermédiaire a susceptible de donner l'azido-20 **60**.



[48] a **60**

En fait, le traitement de l'acétal **33** par le mélange HN_3/BF_3 ne conduit pas à l'azido-20 **60** mais à deux nouveaux produits **61** et **62**.

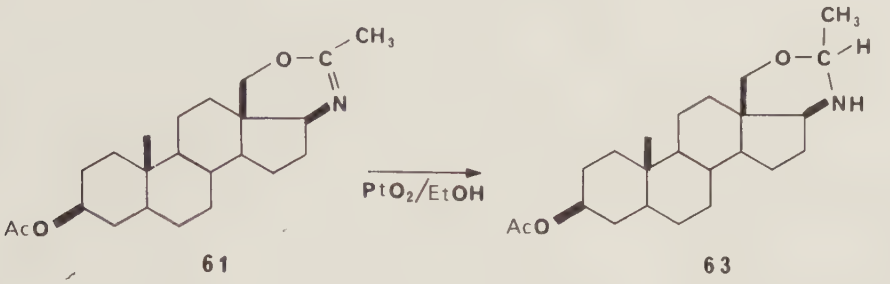


33 **61** **62**

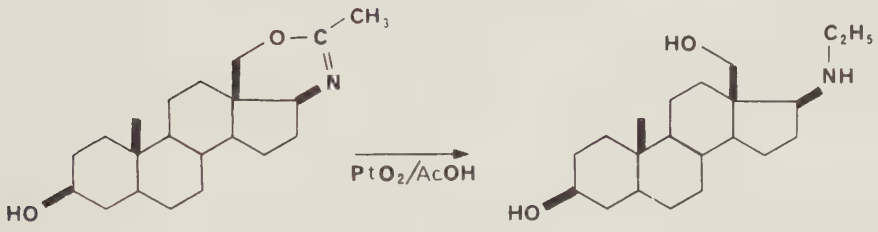
a) Etablissement de la structure de **61**

Le produit, **61**, est obtenu avec un rendement de 55 à 60%. Ses données physico-chimiques permettent de poser l'hypothèse d'une structure de type dihydro-5,6 H-4 oxazine-1,3.

L'hydrogènation catalytique de **61** dans l'éthanol en présence de platine d'Adams, donne la tétrahydro-oxazine **63**. La disparition de l'absorption IR νC=N au cours de cette hydrogènation et le déplacement du signal du méthyl-21 de 0,66 ppm vers les champs forts, ainsi que sa transformation en doublet, confirment l'enchainement $H_3C-C=N$ dans **61**.

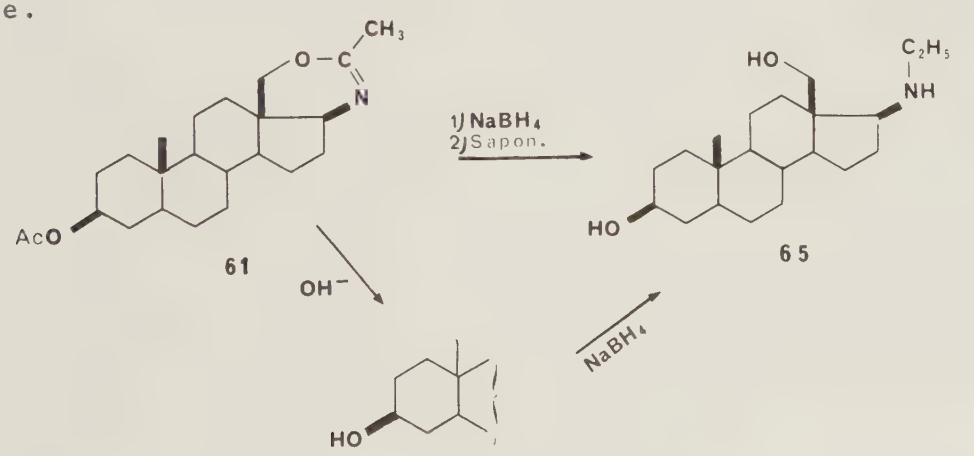


61 **63**



64 **65**

L'hydrogènation catalytique de **64** en milieu acétique apporte la preuve d'un enchaînement C_{17}-N par l'obtention de l'amine-alcool **65**, résultant de l'hydrogènolyse de la liaison C-O de l'hétérocycle.



61 **65**

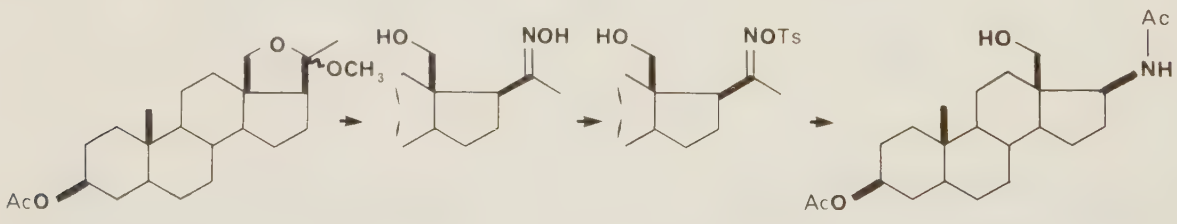
64

Ce même produit **65** peut être obtenu par réduction par du borohydure de sodium en solution dans du méthanol, avec saponification de l'ester acétique en 3, soit ultérieurement, soit préalablement.

b)Etablissement de la structure de **62** .

Les données physico-chimiques du second composé (obtenu avec un rendement de 10%) permettent de lui attribuer une structure d'hydroxy-18 acétamido-17 prègnane. Ceci est confirmé par la synthèse partielle de **62** à partir de l'acétal **33**.

L'oximation directe de l'acétal en hydroxy-18 oximo-20 prègnane **50** est suivie d'une tosylation sélective de l'oxime en 20,**66** (31). L'oxime tosylé subit un réarrangement de BECKMANN,sur colonne de silice, pour donner l'hydroxy-amide **62** dont les constantes physiques et les données spectrales sont celles de **62** .

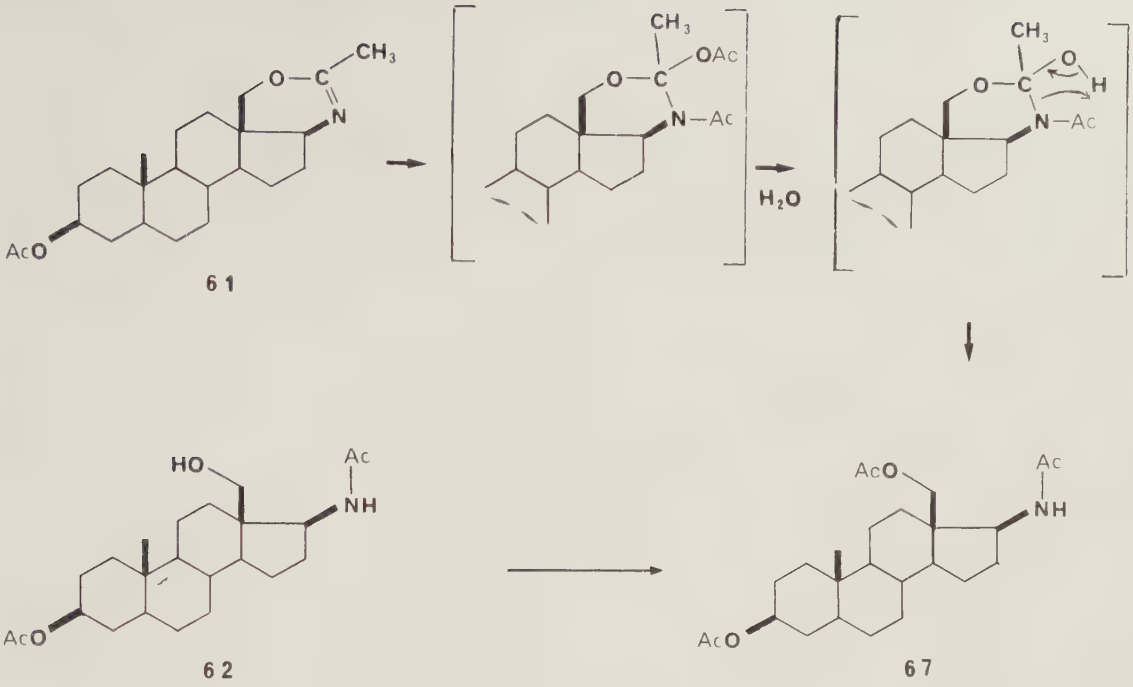


33 **50** **66** **62**

c) Corrélation entre **61** et **62** .

La corrélation entre la dihydro-oxazine **61** et l'hydroxy-amide **62** est réalisée par acétylation pyridinée de ces deux composés en ester-amide **67**.

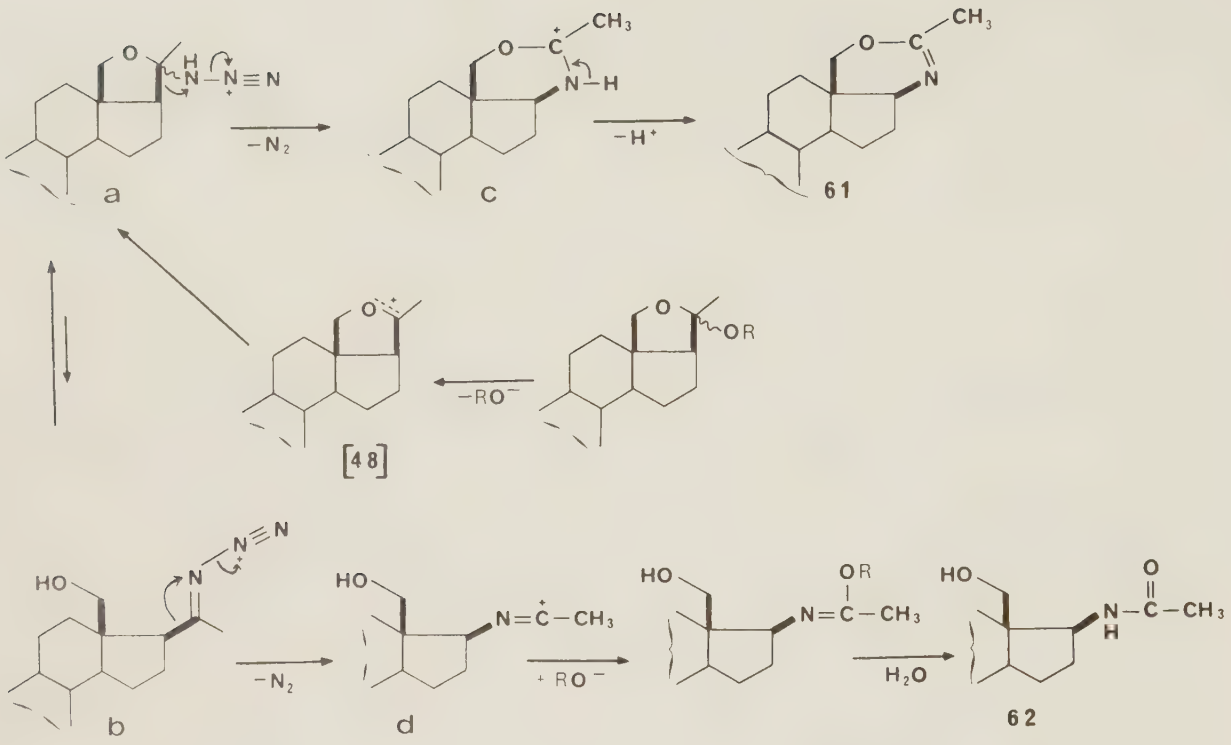
La formation de cet ester-amide à partir de **61** par acétylation pyridinée peut s'expliquer selon un schéma réactionnel analogue à celui de l'acétylation pyridinée des Δ_1-pyrrolines, (52).



d) Interprètation des résultats.

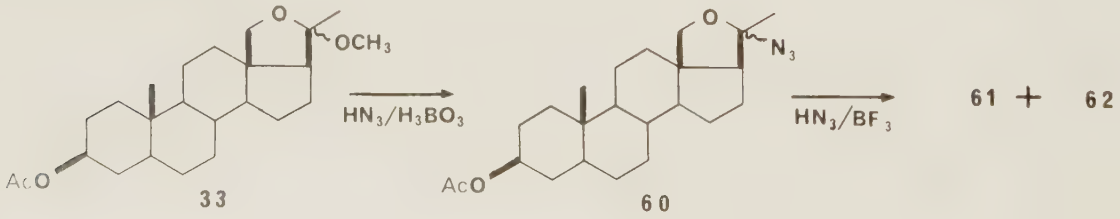
L'hypothèse de formation de ces deux composés repose, ainsi que nous l'avions postulé précédemment, sur la substitution de l'hydroxyle hémiacétalique par N_3, mais dans les conditions employées cette substitution est suivie d'une réaction de type SCHMIDT(53).

L'intermédiaire peut exister comme les hémiacétals ou les hydroxy-18 oximo-20 stéroïdes sous deux formes tautomères, l'une cyclique **a**, l'autre ouverte **b**. Sous l'action du trifluorure de bore, il y a élimination d'une molécule d'azote et transposition de la liaison C_{17}-C_{20} sur l'azote. La rupture de cette liaison 17-20, suivie de sa migration sur l'azote aboutit à la dihydro-oxazine **61** si l'on part de l'intermédiaire **c** et à l'hydroxy-amide **62** si l'on part de **d**.



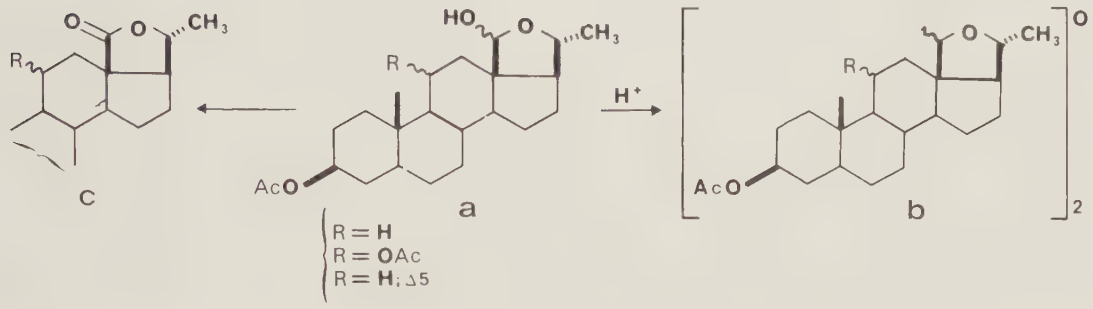
La stabilité de la dihydro-oxazine **61** ayant été contrôlée dans des conditions d'hydrolyse acide ($MeOH/H_2O/HCl$), il est peu probable que l'hydroxy-amide **62** provienne de celle-ci, **61**, dans les conditions expérimentales employées (C_6H_6 anhydre, BF_3, HN_3).

L'utilisation d'un acide de LEWIS plus faible ($B(OH)_3$) a permis de s'arrêter au premier stade de la réaction, c'est à dire à 1'azido-20ξ epoxy-18, 20 prègnane **60**.



3.4.4 PRODUITS DE CONDENSATION DES HEMIACETALS EN MILIEU ACIDE

Lors de la fonctionnalisation du méthyle 18 par la "méthode à l'hypoïodite", WETTSTEIN et coll. (17) faisaient observer que l'hémiacétal intermédiaire **a** se transforme facilement en composé anhydro dimère **b** par recristallisations, surtout en présence de traces d'acide (54).

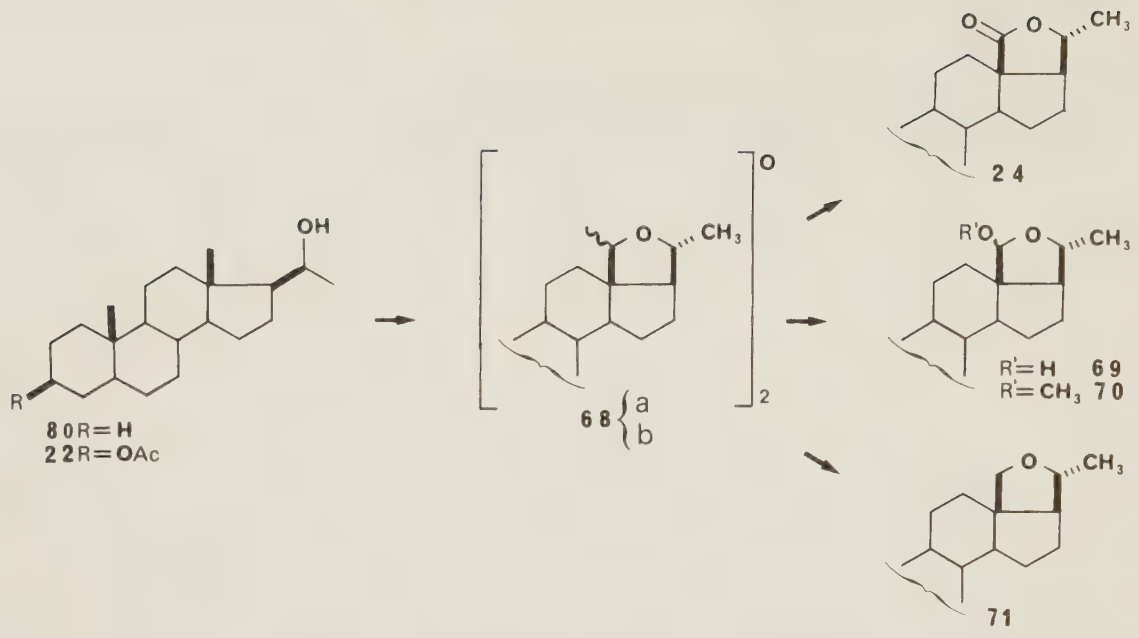


C'est pourquoi, MEYSTRE et coll. (24) préconisaient une oxydation rapide de l'hémiacétal 20 → 18 brut, d'autant que ces composés anhydro-dimères se montrent résistants à l'oxydation sulfochromique et entrainent ainsi une diminution du rendement en lactone **c** .

Ces remarques nous ont incités à provoquer intentionnellement la formation de ce type de composé **b** , dont la très faible solubilité dans l'acétone ou l'hexane, en permet l'isolement quantitatif.

L'anhydro-dimère est un excellent point de départ pour accéder:

- soit à des lactones 18 → 20 oïque-18, **24** .
- soit à des hémiacétals ou acétals 20 → 18 , **69** ou **70** .
- soit à des oxolannes 18,(20R), **71**.

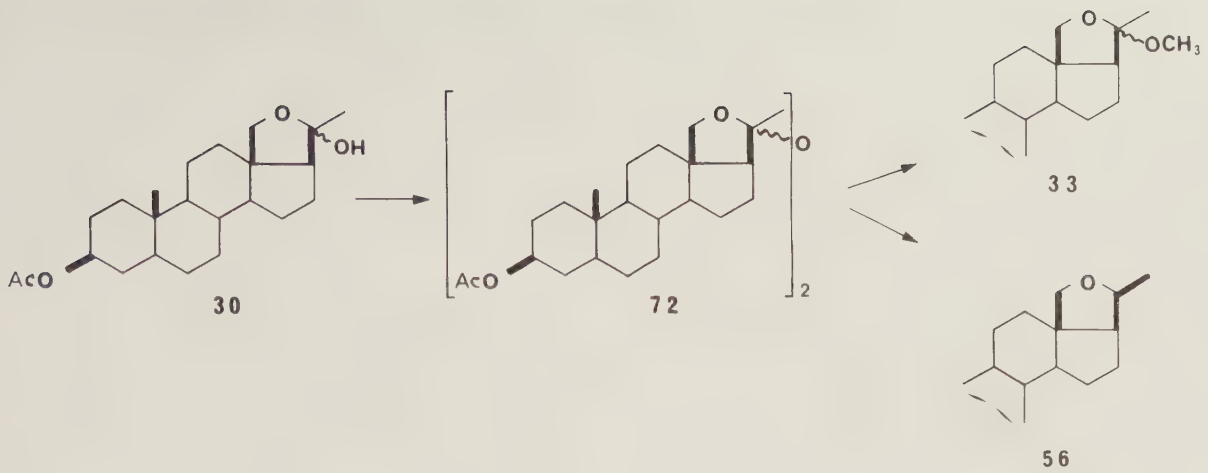


En effet, l'acétoxy-3β prènane-5α ol-(20R), traité dans les conditions déjà décrites ($Pb(OAc)_4/I_2/h\nu$) suivies d'une légère acidification (AcOH) de la solution cyclohexanique avant concentration finale, conduit à l'anhydro-dimère **68** avec un bon rendement (50 à 60%).

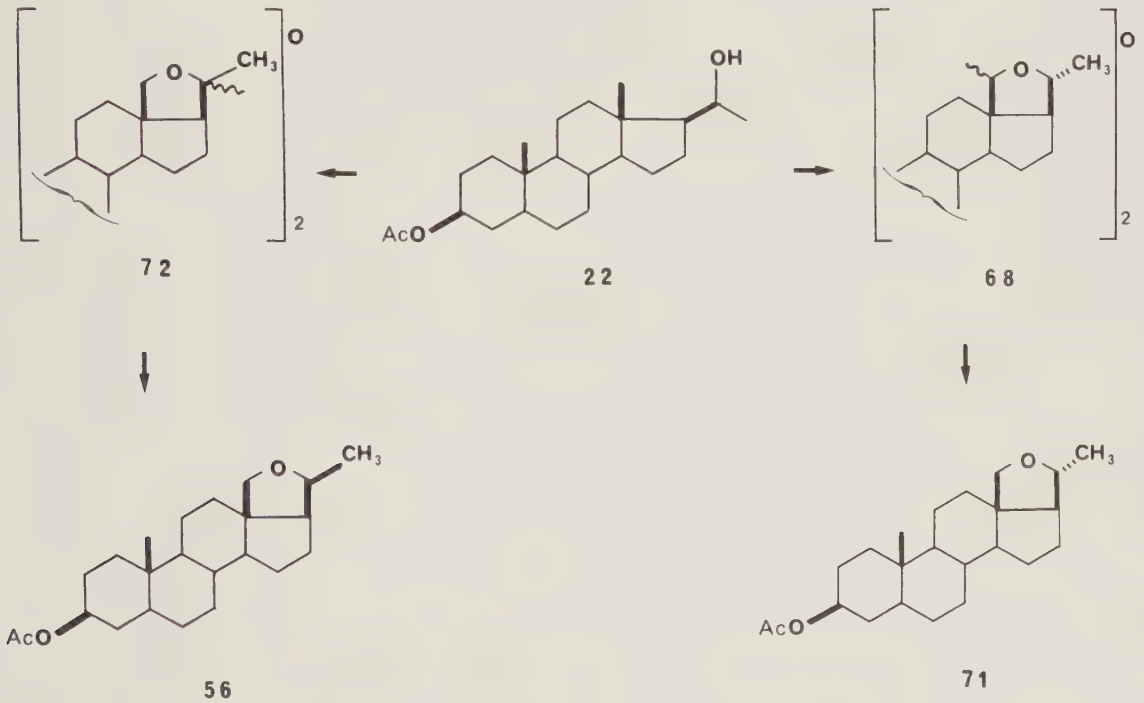
L'oxydation, réalisée par le mélange ($CrO_3/AcOH/H_2O$) à la température de 60°C, conduit quantitativement à la lactone **24** pure.

La méthanolyse chlorhydrique de **68** permet d'obtenir les acétals 20→(18S) et 20→(18R), cependant que l'hydrogènation en milieu acétique, et en présence de platine d'Adams, donne l'oxolanne-18,(20R) pur **71**. Le chlorure de méthylène est nécessaire à la solubilisation de cet anhydro-dimère.

Remarques: L'hémiacétal 18 → 20 préparé antérieurement (voir chapitre II), chauffé en présence d'acide acétique, conduit également à un nouveau composé dont les données physico-chimiques sont celles d'un anhydro dimère **72**.

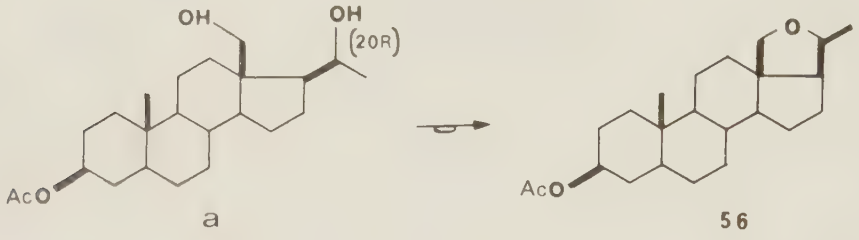


Le caractère acétalique de ce composé, est conservé puisque **72** redonne l'acétal 18 → 20 par méthanolyse chlorhydrique, et l'oxo-lanne-18, (20S) **56** par hydrogènation catalytique (Pt/AcOH).



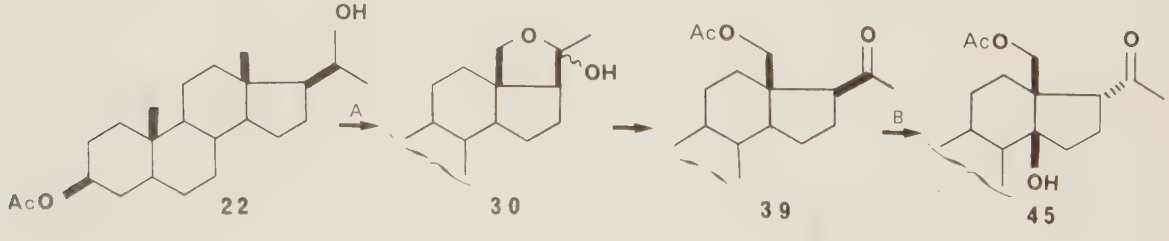
Il est donc possible à partir d'un prègnanol-(20R) **22** de préparer <u>stéréospécifiquement</u> et <u>avec d'excellents rendements</u>, les oxolannes 18,(20R) et 18,(20S) par l'intermédiaire des anhydro-dimères **68** et **72**.

- Il est également à noter que la configuration 20S de l'oxolanne **56** a été démontrée en obtenant ce même produit par déshydratation acido-catalysée du diol-18, (20R) **a** selon la technique de LE MEN et coll. (55).



3.5 OUVERTURE ACETYLANTE D'HEMIACETAL 18→20 STEROIDIQUES

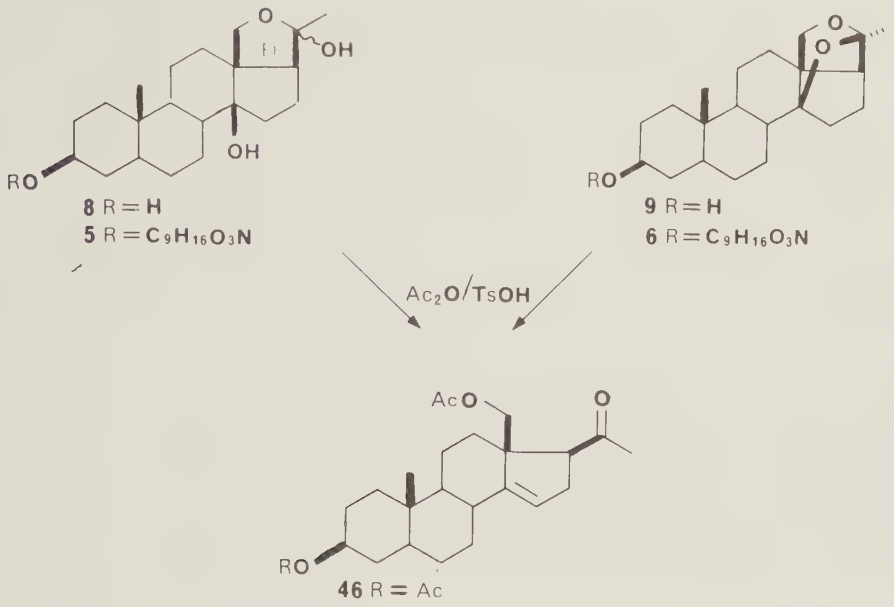
Lors de la synthèse de l'holantogénine, l'introduction successive d'un hydroxyle en 18 (étape A) puis en 14β (étape B) nécessitait la préparation intermédiaire du céto-ester **39** à partir de l'hémiacétal **30**.



Ceci nous a conduit à étudier le comportement de différents hémiacétals et acétals dans des conditions d'acétylation pyridinée ou acido-catalysée.

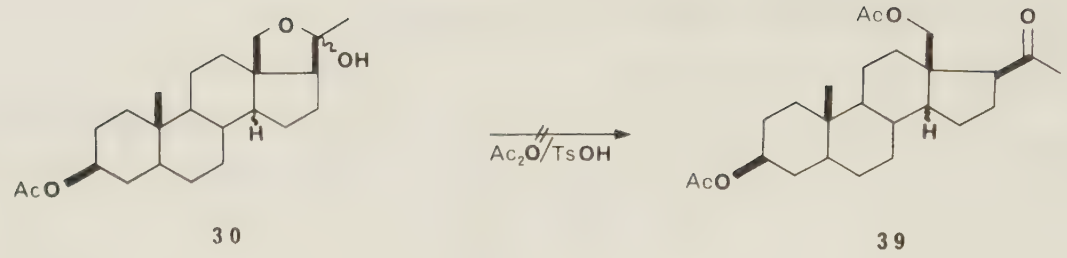
3.5.1 EN MILIEU ANHYDRIDE ACETIQUE/ACIDE TOSYLIQUE

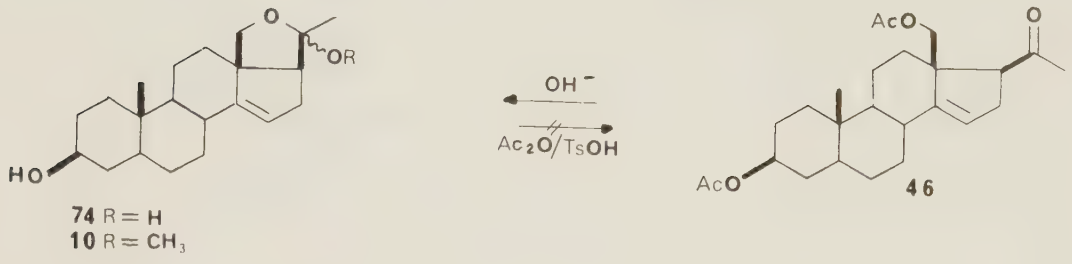
L'action conjuguée de ces deux réactifs sur les alcaloides précédemment étudiés, ou sur leurs génines, avait permis d'obtenir quantitativement le céto-ester insaturé **46**.



Dans le cas de l'acétoxy-3β hydroxy-18 céto-20 (hémiacétal 18 → 20) prègnane **30** (H-14α) ces mêmes réactifs ne conduisent pas à la formation du céto-ester correspondant **39** (H-14α) mais à celle de produits mal définis.

Cette différence de comportement pouvait être imputée à une augmentation de la tension au niveau de l'hétérocycle oxygené dûe à la configuration 14β des alcaloïdes ou à la présence d'une double liaison 14. Il était en effet possible d'imaginer l'élimination de l'alcool 14 précédant le processus d'ouverture. Cependant, ceci ne suffit pas à expliquer cette différence de réactivité, puisque les composés 14β-H **30** et Δ-14, **10** et **74**, ne conduisent pas aux céto-esters correspondants **39** (H-14β) et **46**.

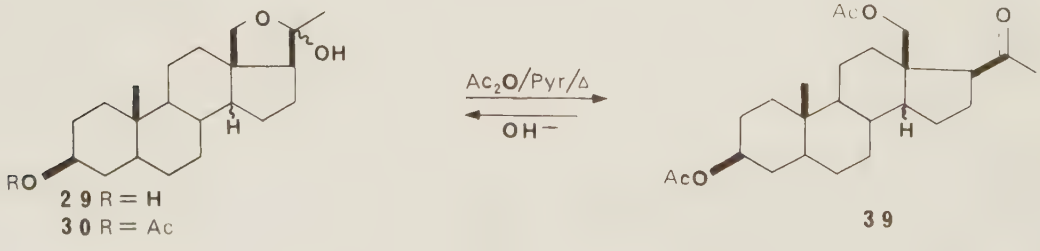




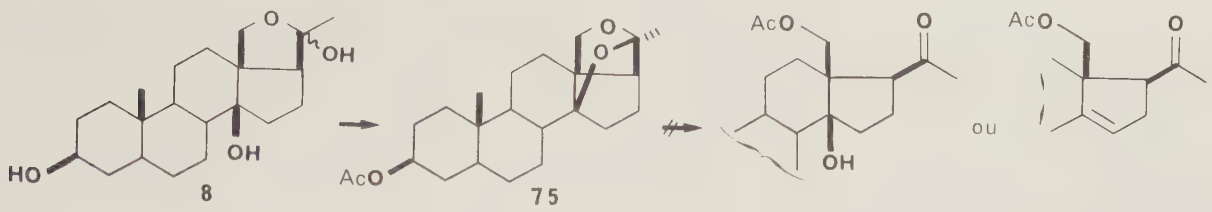
D'ailleurs cette augmentation de tension ne gène en rien le processus de cyclisation intramoléculaire puisque le céto-ester **46**, préparé par une voie différente, conduit quantitativement à l'hémiacétal insaturé **74**, en présence de potasse éthanolique.

3.5.2 EN MILIEU ANHYDRIDE ACETIQUE/PYRIDINE

L'acétylation pyridinée à 110° d'hémiacétals non fonctionnalisés en 14 (14α-H, β-H) conduit bien à la formation du céto-ester **39**.



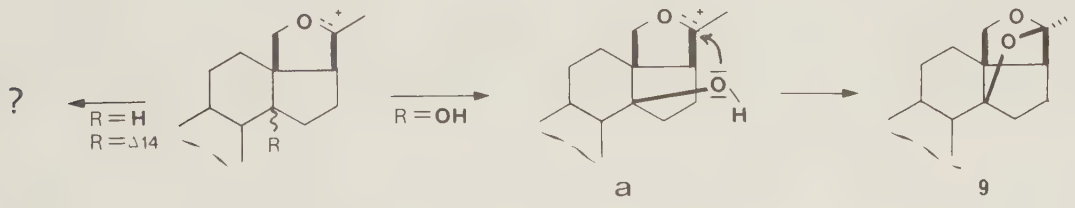
Dans les mêmes conditions (Ac_2O/Pyr./Δ), l'anhydroholantogénine **9** n'est pas modifiée, cependant que l'holantogénine **8** donne, par déshydratation intramoléculaire, l'anhydroholantogénine.



3.5.3 DISCUSSION DES RESULTATS

En présence d'acide p.-toluène-sulfonique, dans le cas d'hémiacétals 18 → 20 non fonctionnalisés en 14, le carbocation en 20 (cf. chapitre III, 3.2) peut être le siège de réactions intermoléculaires ce qui explique la formation des composés mal définis évoqués précédemment.

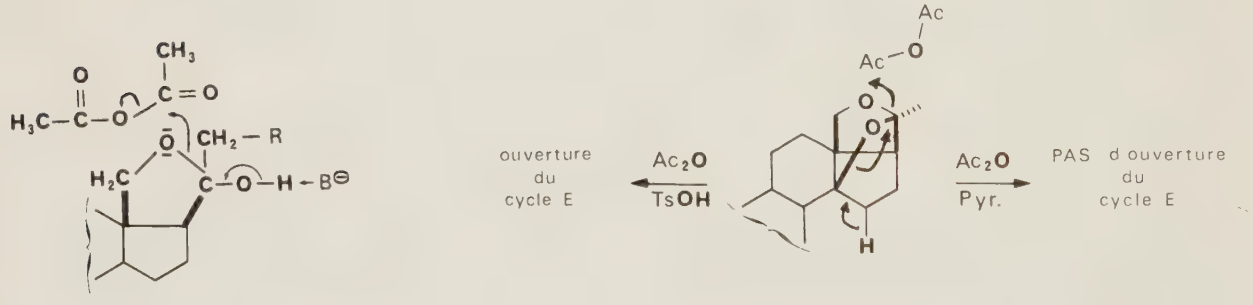
Dans les mêmes conditions opératoires, la présence et l'orientation de l'alcool 14β de l'holantogénine favoriseraient une attaque nucléophile interne de l'oxygène en 14 au niveau du carbocation en 20 intermédiairement formé **a**, conduisant à l'anhydroholantogénine **9**. D'ailleurs une solution benzènique d'holantogénine **8**, mise en présence de TsOH, conduit quantitativement à l'anhydroholantogénine.



L'action conjuguée de l'anhydride acétique et de la pyridine, donne le même résultat. La facile interconversion de **3** a d'autre part été déjà démontrée par simple sublimation (cf. chapitre I, 1.1.3).

La formation du céto-ester insaturé, **46**, à partir de l'anhydroholantogénine peut s'expliquer selon un mécanisme "concerté" faisant intervenir l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné (E), la rupture de la liaison C_{14}-O et l'élimination d'un hydrogène en position 15.

On peut alors dire que le facteur déclenchant est dû à l'exaltation du caractère électrophile de l'anhydride acétique en milieu acide, ce qui favoriserait l'ouverture de l'hétérocycle oxygéné (E).



Schema selon (réf.37).

Cette exaltation doit être nécessaire puisque, dans les conditions d'acétylation pyridinée, l'entité (Ac_2O, pyridine) n'est plus suffisamment électrophile pour provoquer l'ouverture du cycle E.

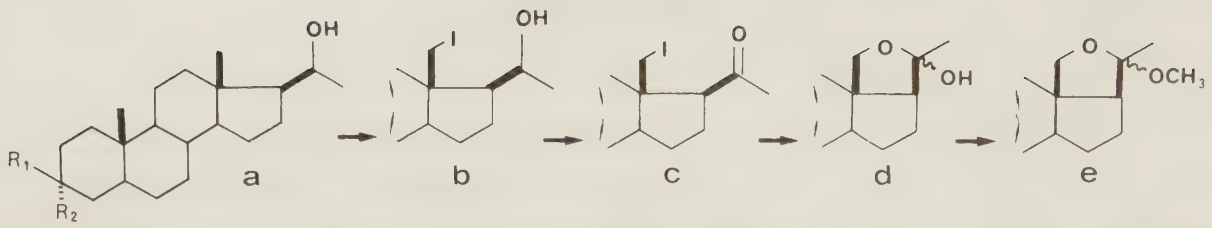
chapitre IV

REACTIVITE DES IODO-18 HYDROXY-20 ET IODO-18 CETO-20 PREGNANES

Au cours de la synthèse partielle de l'anhydroholantogénine, l'isolement de l'acétoxy-3β iodo-18 prègnane-5α ol-(20R) **31**, et son oxydation quantitative en iodo-cétone correspondante **32**, avaient permis d'améliorer le rendement en acétal **33** ou en hémi-acétal **30**.

Cette technique préparative a été étendue à d'autres hydroxy-(20R) prègnanes **a**, comme l'acétoxy-3β prègnène-5 **21**, le prègnane-5α **80** et la prègnanone-3 **85**. Dans chaque cas, le dérivé iodo-18 hydroxy-(20R) **b** est isolé avec un rendement d'environ 60%, puis est oxydé quantitativement en iodo-18 céto-20 prègnane (33,34).

La solvolyse en présence d'acétate d'argent conduit aux acétals méthyliques (solvant: MeOH) ou aux hémiacétals correspondants **d** (solvant: acétone aqueuse).

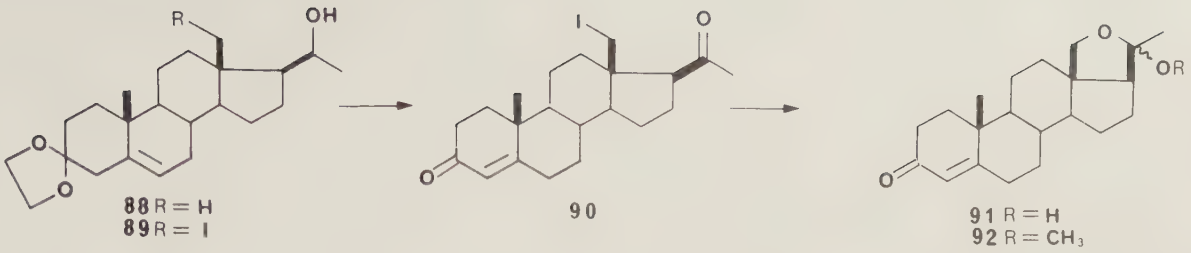


R_1=OAc, R_2=H **22**	31	32	30	33
R_1=OAc, R_2=H Δ-5 **21**	76	77		79
R_1=R_2=H **80**	81	82	83	84
R_1,R_2=O **85**	86	87	53	
RMN: CH_2-18	A=3,10 J=11 B=3,37	s à 3,20	s élargi entre 3,68-3,72	A=3,40 J=9 B=3,67
CH_3-21	d 1,13 J=6	s à 2,25	s entre 1,46-148	s à 1,33

TABLEAU X

L'ester en position 3 peut être hydrolysé en milieu acide. Ainsi **76** conduit à **78** .

Nous avons également appliqué cette technique à la synthèse de l'hydroxy-18 progestérone **91** . La fonction carbonyle de l'hydroxy-(20R) prègnène-4 one-3 est protégée sous forme d'éthylène-cétal **88**. La fonctionnalisation par le tetracétate de plomb/iode avec irradiation permet d'isoler le dérivé iodé **89** cristallisé (rendement:40%) dont la fonction éthylène-cétal est immédiatement hydrolysée. L'iodo-alcool **89** est oxydé quantitativement en iodo-cétone **90** . La méthanolyse donne l'acétal **92** qui,filtré sur "Florisil", conduit à l'hydroxy-18 progestérone pure **91** .



88 R = H
89 R = I

90

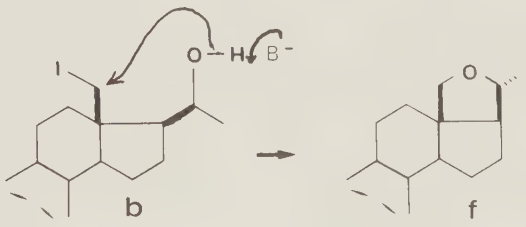
91 R = H
92 R = CH_3

4.1 REACTION de CYCLISATION INTRAMOLECULAIRE

4.1.1 IODO-ALCOOL

La proximité de l'iode et de la fonction oxygénée entraîne un certain nombre de réactions intramoléculaires, par attaque nucléophile interne de l'oxygène sur le carbone 18.

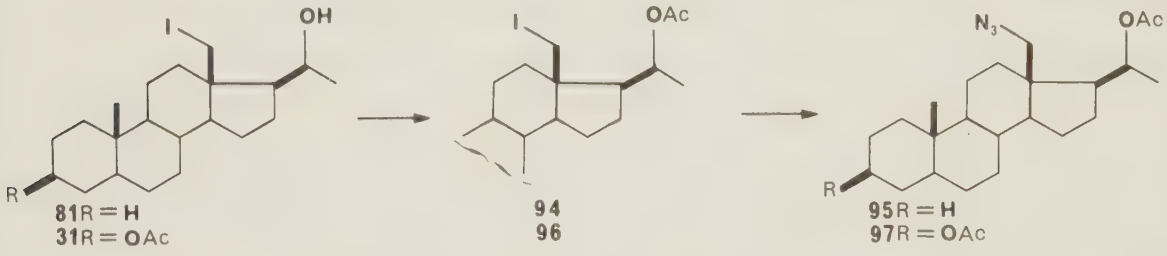
C'est ainsi que l'iodo-18 hydroxy-20 prègnane **b**, en solution dans la potasse méthanolique ou par simple chauffage dans un solvant à caractère basique tel le diméthylformamide ou l'hexamétapol, conduit quantitativement à l'oxolanne-18,(20R) **f**. Cette méthode est préparative pour obtenir l'oxolanne **71** ; sa structure est confirmée, après hydrolyse alcaline, par oxydation en oxydo-18,(20R) prègnanone-3 **93**.



La réactivité de l'oxygène de l'hydroxyle interdirait tout essai de substitution bimoléculaire de l'iode dans les solvants dipolaires aprotiques.

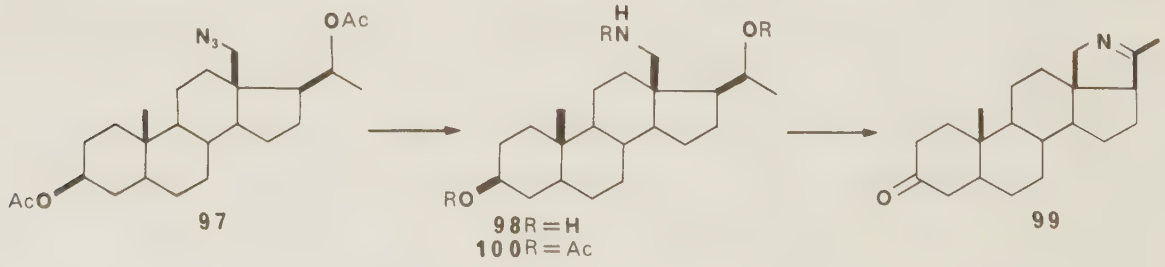
Cette interdiction peut être levée en remplaçant la fonction alcool libre par l'ester acétique correspondant et ainsi éviter les réactions de cyclisation.

L'acétylation est réalisée par l'anhydride acétique à 20° en présence, soit d'acide p.-toluène sulfonique, soit de pyridine, l'iodo-alcool s'étant montré stable en solution dans ce dernier solvant.

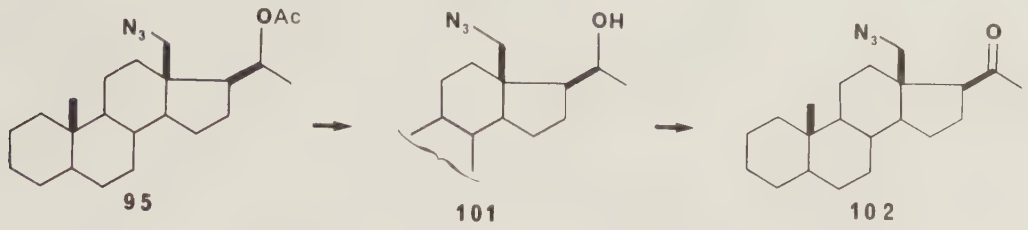


La protection de la fonction alcool sous forme d'ester acétique permet d'envisager des réactions de type SN_2 sur le carbone-18 de l'iodo-ester **94**. Ainsi, par action de l'azoture de sodium dans l'hexamétapol, on obtient l'azido-ester **95** (avec un rendement de 60%), (56). A partir de **31**, on obtient de la même façon **96** puis **97**.

Une corrélation démontrant la substitution de l'iode dans **97** a été réalisée par l'obtention du N-déméthyl 5α-conanène-20 (N) one-3 **99**. La réduction de **97** par l'aluminohydrure de lithium conduit à l'amine-diol **98** qui, par oxydation (CrO_3, AcOH), (57) conduit à la pyrroline dont les constantes physico-chimiques sont identiques à celles de **99** décrit dans la littérature (58).

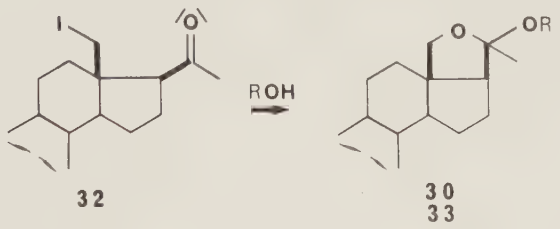


La saponification de l'ester en 20 de **95**, suivie d'une oxydation de l'alcool secondaire ainsi libéré, permet d'accéder à l'azido-cétone de configuration 17α-H **102** .



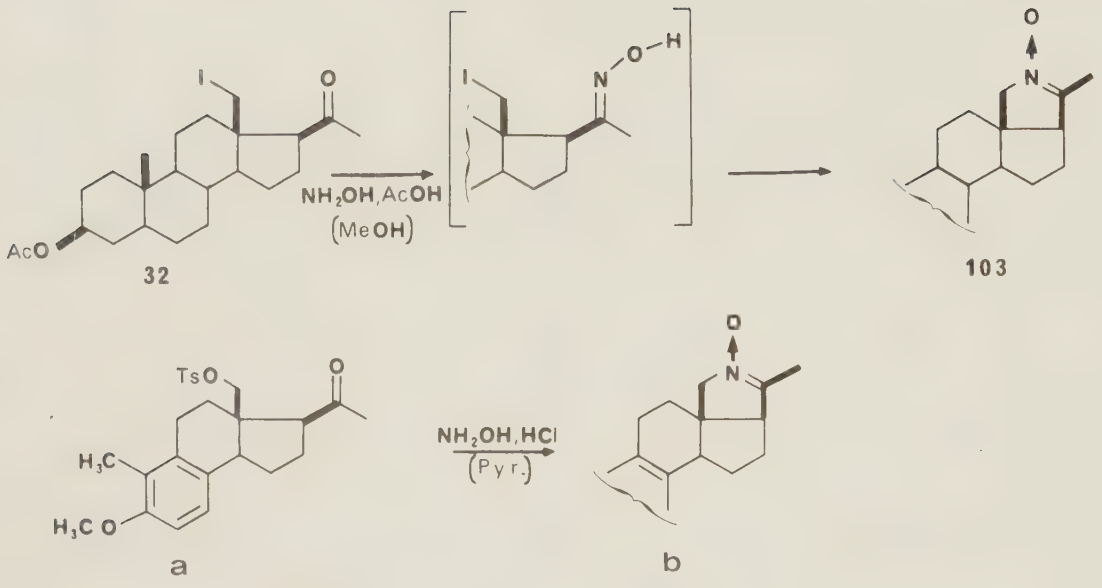
4.1.2 IODO-CETONE

1) La formation des acétals et hémiacétals, en présence d'acétate d'argent dans un solvant hydroxylé, s'explique, comme nous l'avons vu dans le chapitre précédent, par une réaction de cyclisation intramoléculaire, (attaque de l'oxygène du carbonyle sur le carbone 18, puis attaque nucléophile au niveau du carbocation en 20 par le solvant hydroxylé employé).

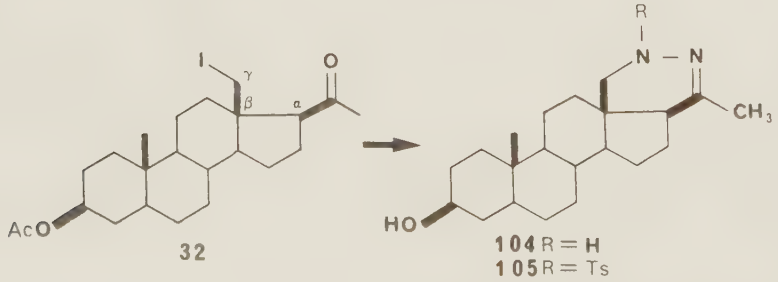


2) Lorsque le groupement oxygéné en 20 est remplacé par un groupement fonctionnel azoté, la formation de composés cycliques s'observe encore.

C'est ainsi que l'oximation du carbonyle 20 entraîne la formation d'une nitrone .Ceci rejoint les constatations de G. STORK et coll. (59) qui, par oximation d'un céto-tosylate **a**, obtiennent un composé du même type, **b**.

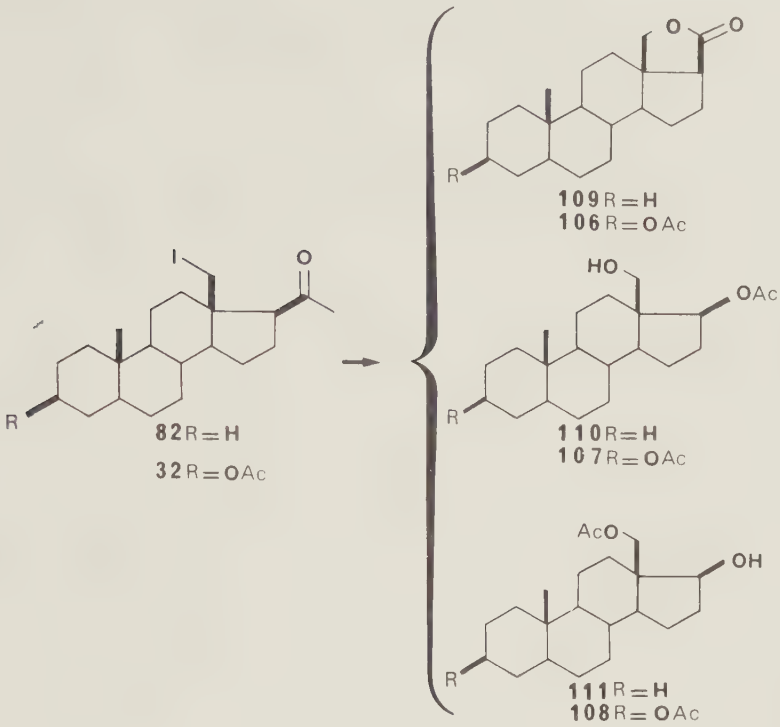


Lorsque l'iodo-cétone **32** est traitée par la tosylhydrazine en solution méthanolique, il y a formation de deux nouveaux dérivés, **104** et **105**, dont les structures sont établies d'après les données physico-chimiques (IR, RMN et SM). La structure du cycle E (tetrahydropyridazine) n'est pas surprenante puisque l'on sait que de tels composés hétérocycliques ont déjà été synthétisés par action d'hydrazines sur des γ-chloro ou γ-hydroxy-cétones ou sur des cétones γ-δ-insaturées (60).



4.1.3 TRANSPOSITION DE BAEYER-VILLIGER SUR LES IODO-18 CETO-20 PREGNANES

L'action de l'acide trifluoro-peracétique (61) sur l'iodo-cétone **32** conduit à trois produits (**106**, **107** et **108**), sur **82** à **109**, **110** et **111**.

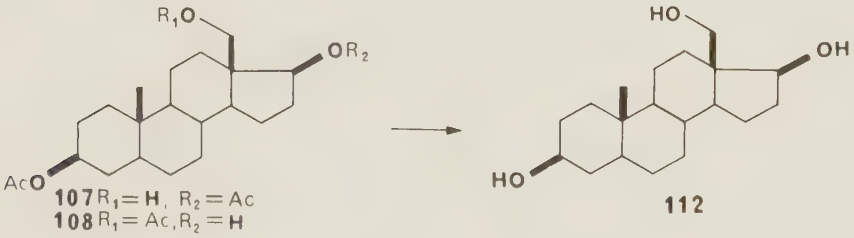


Le produit le moins polaire, (**106** ou **109**), présente en IR une bande d'absorption correspondant à une lactone. Son spectre de RMN révèle l'absence du méthyle 21. Ces données, ainsi que la spectrométrie de masse, permettent de proposer pour (**106** ou **109**) la structure de type hydroxy-18 oïque-20 (lactone 18→20) nor-21 prègnane.

Les deux autres composés, (**107** ou **110**) et (**108** ou **111**), de même formule brute, présentent en IR des bandes correspondant aux vibrations d'alcool et d'ester. Leurs spectres de RMN révèlent une différence au niveau du CH_2-18: le signal de ces deux protons est déplacé vers les champs faibles (environ 0,5 ppm) dans les cas de la fraction la plus polaire, (**108** ou **111**). Ces observations permettent

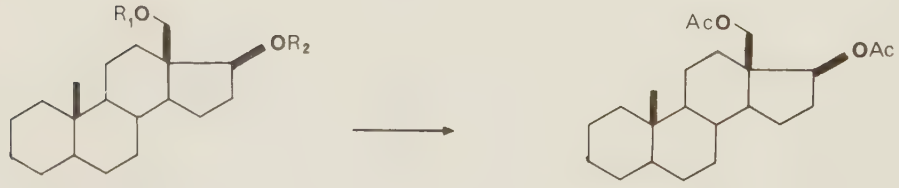
d'avancer l'hypothèse de l'existence d'un hydroxy-18 libre dans (**107** ou **110**) et, estérifié dans (**108** ou **111**).

Ceci est confirmé par les observations suivantes. Les hydrolyses alcalines de **107** et de **108** conduisent au même triol-3β, 17β,18 **112**. L'acétylation pyridinée d'un mélange de **110** et de **111** permet d'obtenir un seul produit, le diacétoxy-17β,18 **113**.



107 $R_1 = H$, $R_2 = Ac$
108 $R_1 = Ac$, $R_2 = H$

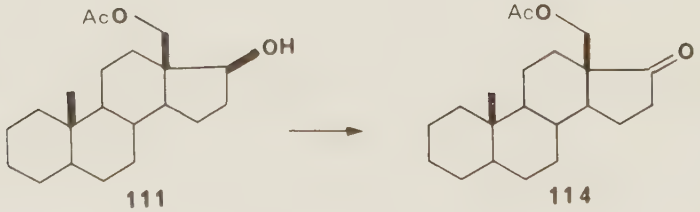
112



110 $R_1 = H$, $R_2 = Ac$
111 $R_1 = Ac$, $R_2 = H$

113

L'oxydation sulfochromique de **111** conduit à l'acétoxy-18 androstanone-17 **114**.



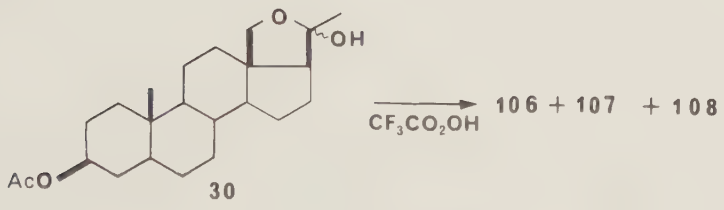
111 **114**

Enfin, les ions M-31 pour **107** et M-73 pour **108** corroborent la nature des substituants en 18. (**107** ou **110**) et (**108** ou **111**) sont respectivement de types acétoxy-17β hydroxy-18 androstane-5α, et hydroxy-17β acétoxy-18 androstane-5α.

La réaction de BAEYER-VILLIGER sur l'iodo-cétone procèderait de façon classique par protonation du carbonyle suivie de l'addition de l'acide trifluoro-peracétique conduisant à l'intermédiaire **A**. L'interaction due au voisinage de l'hydroxyle en 20 et de l'iode, provoquerait une cyclisation avec élimination de l'iode, provoquerait une cyclisation avec élimination de l'iode pour donner **B**.

Selon l'orientation de la liaison O-O dans **B** on observerait, soit la migration de la liaison C_{17}-C_{21} (voie a), soit celle de la liaison C_{17}-C_{20} (voie b). La formation de **C** expliquerait l'obtention des alcools esters (**107** ou **110**) et (**108** ou **111**), celle de **D** l'obtention de la lactone (**106** ou **109**), (fig. 10).

La formation de l'intermédiaire **B** est en accord avec le comportement de l'hémiacétal **30**. Celui-ci conduit aux mêmes produits dans les mêmes proportions s'il est soumis aux mêmes conditions opératoires.



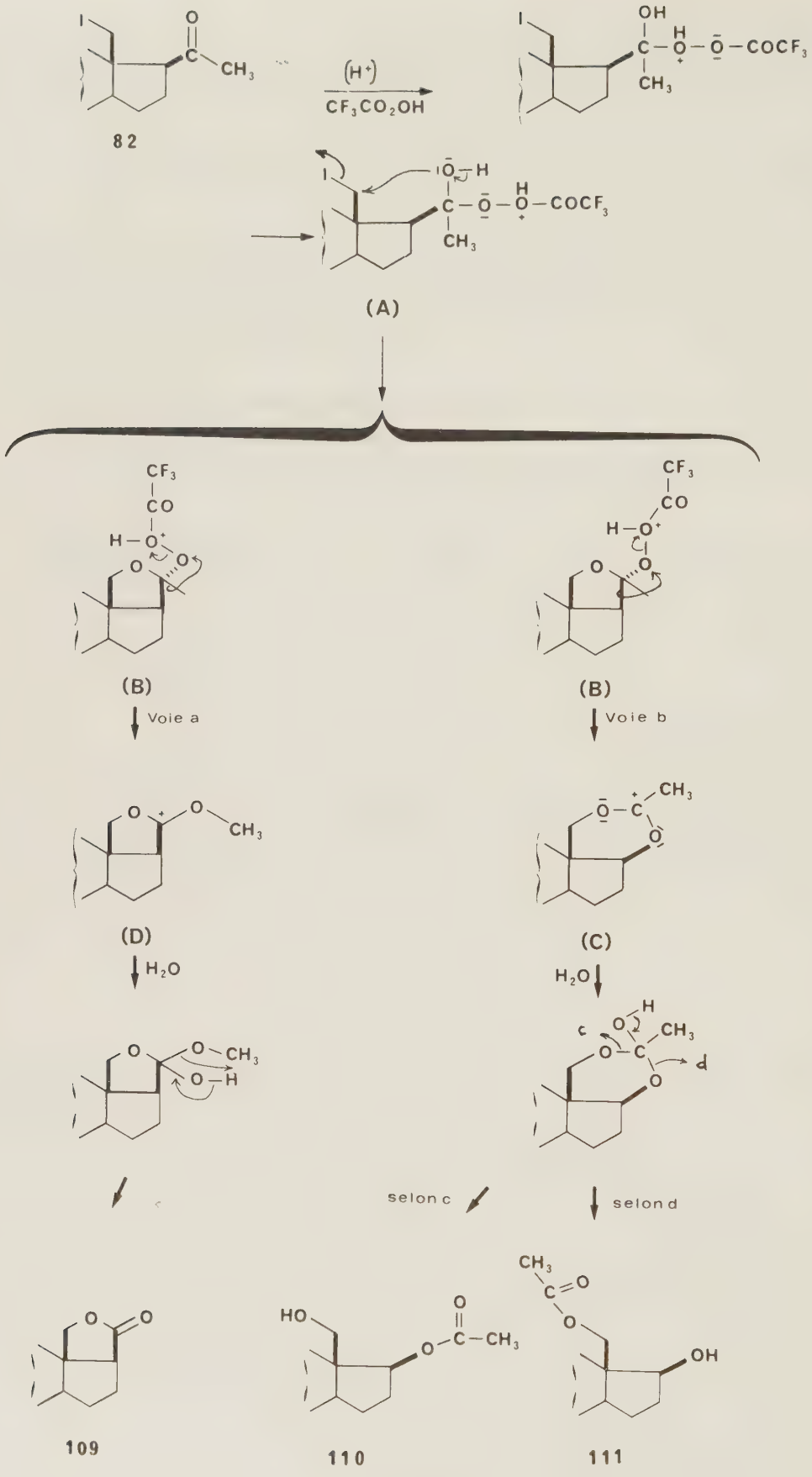
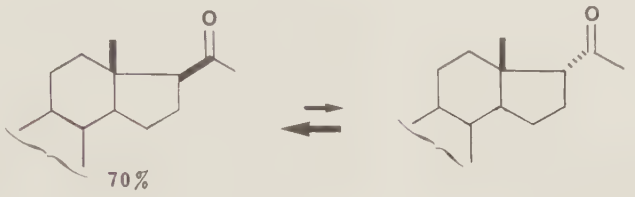

82
(H+)
CF3CO2OH
(A)
(B)
(B)
Voie a
Voie b
(D)
(C)
H2O
H2O
selon c
selon d
109
110
111

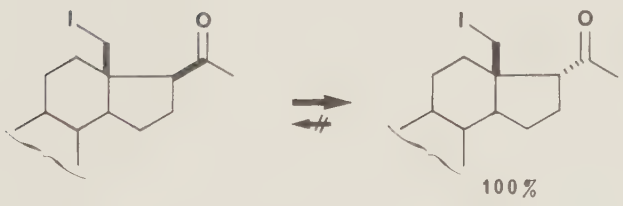
Figure X

4_2 REACTION D'EPIMERISATION DE LA CHAINE EN 17 ET REACTION D'ELIMINATION INTRAMOLECULAIRE

Le traitement en phase hétérogène ($AcONa/H_2O/CH_2Cl_2$), de l'iodo-cétone de configuration 17α-H conduit quantitativement à l'iodo-cétone 17β-H,(**49** ou **115**).

Ceci contraste avec le résultat obtenu dans le cas d'une prègna-none-20 non substituée en 18 (62) où, sous l'action de la potasse méthanolique N, il s'établit un équilibre en faveur de l'isomère 17α-H (70%).

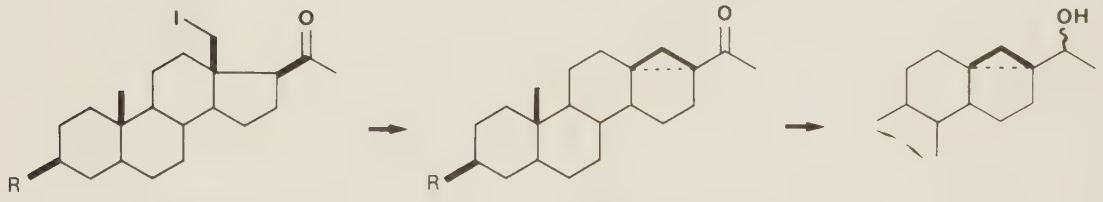




Il existe dans le cas des iodo-18 céto-20 prègnanes une forte interaction entre l'iode en 18 et l'oxygène en 20. Cette inter-action est diminuée dans le cas d'azido-18 céto-20 prègnanes. En effet, l'azido-18 isoprègnanone-20 **120**(cf. chapitre IV,4.3) en solution dans de la potasse éthanolique N donne un mélange conte-nant 60% de l'épimère 17α-H **102**.

L'épimèrisation de la chaine entraîne la suppression de cette interaction, ce qui explique l'obtention quantitative de l'iodo-isoprègnane, produit thermodynamiquement le plus stable. D'ailleurs quelles que soient les conditions réactionnelles (HMPT 90° ou KOH/meOH), l'iodo-18 isoprègnanone ne redonne pas l'isomère-17α-H.

Dans d'autres conditions expérimentales, comme la potasse méthanolique 0,1N ou le HMPT à 90° l'iodo-cétone 17α-H donne naissance à une cyclopropane-cétone, (**116** ou **117**).



82 R=H
32 R=OAc

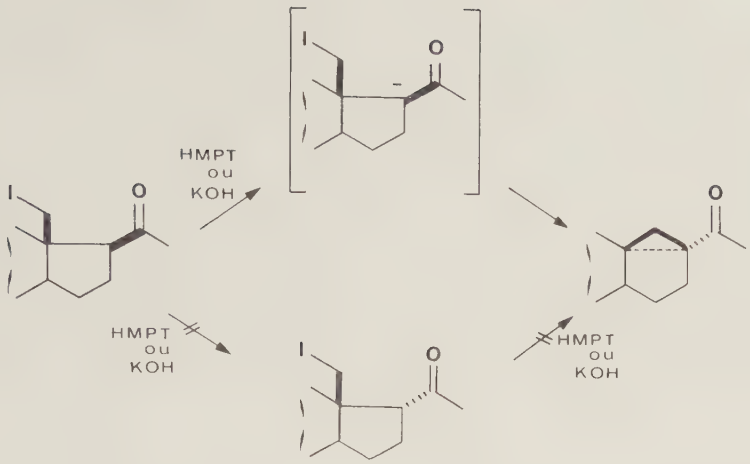
116 R=H
117 R=OH

118 R=H

Cette formation est confirmée par la réduction de **116** à l'alumino-hydrure de lithium. Les produits ainsi obtenus présentent en RMN les signaux caractéristiques de protons cyclopropaniques vers 0,5 ppm.

La formation d'une telle cyclopropane-cétone a d'ailleurs déjà été signalée par WETTSTEIN et coll. (18a) au cours de la solvolyse (AcOAg/MeOH) de l'iodo-18 progesterone, à côté de l'hydroxy-18 progesterone attendue.

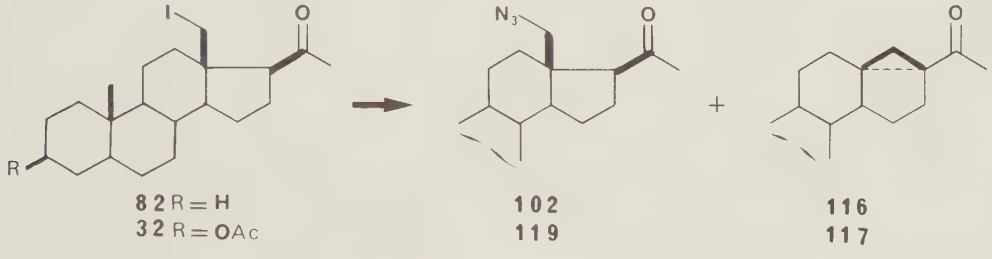
De la même façon que l'épimère 17β-H ne redonne pas l'épimère 17α-H, **115** ne conduit pas non plus à la formation de la cyclopropane-cétone **116** quelles que soient les conditions réactionnelles.



4-3 SUBSTITUTION NUCLEOPHILE EN 18 DANS LES IODO-CETONES 17α-H ET 17β-H

Comme nous venons de le voir, la substitution de l'iode nécessite certaines précautions pour éviter les réactions de cyclisations intramoléculaires. C'est ainsi que la protection de l'alcool en position 20 de l'iodo-alcool **81** avait permis la substitution de l'iode par un azoture.

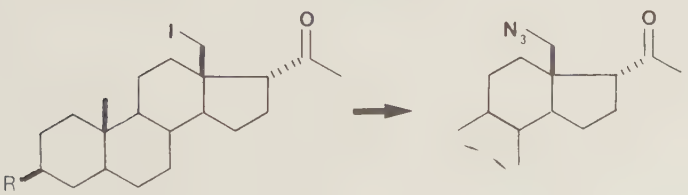
Cette même opération effectuée sur l'iodo-cétone 17β-H, (**115** ou **49**) douée d'une grande stabilité (cf.4.2.) conduit quantitativement à l'azido-18 céto-20 17β-H (**120** ou **121**) dont la courbe de dichroisme circulaire est de signe inverse de celle de (**102** ou **119**).



82 R=H
32 R=OAc

102
119

116
117



115 R=H
49 R=OAc

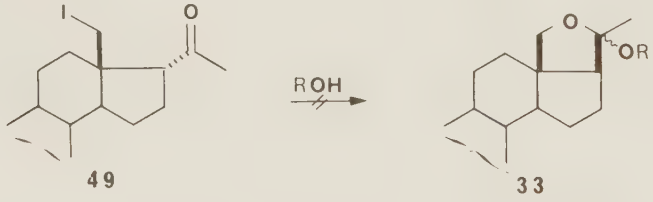
120
121

Ce résultat et l'obtention de l'azido-18 céto-20 17α-H par une autre voie (cf.4.1.2), nous ont incités à renouveler cette expérience sur l'épimère 17α-H, **82** . Après trois heures dans le HMPT en présence d'azoture de sodium, l'iodo cétone **82** fournit un mélange présentant dans son spectre IR des bandes correspondant aux vibrations azide (ν à 2100 cm^{-1}), cétone (ν à 1710 cm^{-1}) et cétone conjuguée (ν à 1680 cm^{-1}). Après cristallisation de l'azido-cétone **102**, les eaux-mères ont été réduites par l'hydrure pour conduire aux cyclopropanes hydroxy-(20R) et (20S), **118**.

Il y a donc eu, dans ces conditions, compétition entre la substitution de l'iode (formation de l'azido-cétone **102**) et son élimination (formation de la cyclopropane-cétone **116**).

4.4 REACTIONS SUR LE CARBONYLE DES IODO-18 CETO-20 ISOPREGNANES

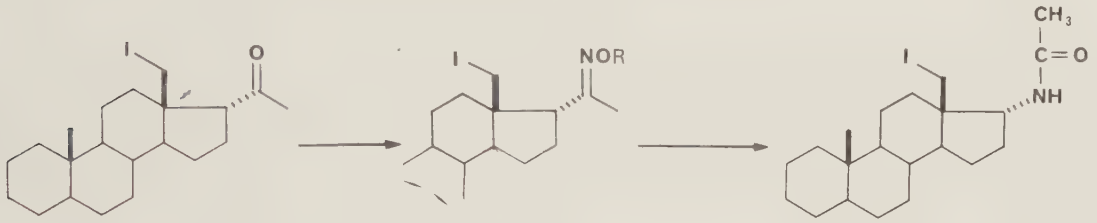
Dans le cas d'iodo-cétones épimérisées, l'éloignement de l'iode et du carbonyle s'oppose à des réactions de cyclisation intramoléculaires. Comme nous l'avons déjà vu (chapitre III,3.1), l'action du méthanol en présence d'acétate d'argent sur **49** ne conduit pas à la formation de l'acétal **33** .



49 **33**

Il est donc possible d'envisager les réactions classiques des carbonyles, sans modification en 18, en particulier des réactions de dégradation de la chaine en 17 permettant d'accéder à des iodo-androstanes.

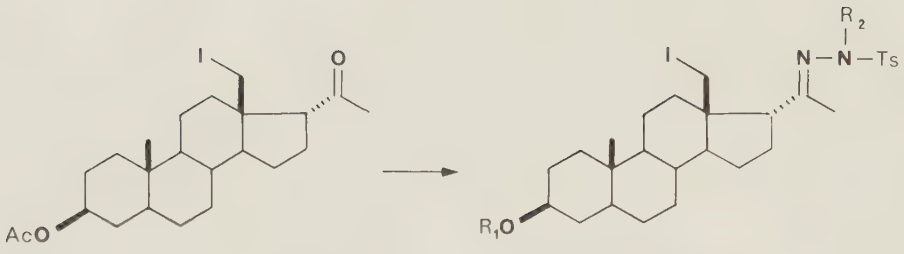
En effet, nous avons vu précédemment que les différentes méthodes permettant de dégrader la chaîne n'étaient pas possible puisque la première étape du réarrangement de BECKMANN, l'oximation, conduisait à une nitrone et que l'oxydation par la méthode de BAEYER-VILLIGER entraînait une cyclisation intermédiaire avec élimination de l'iode en 18 (cf.4.1.3). Dans le cas présent, par action de l'acétate d'hydroxylamine, l'iodo-cétone **115** conduit à la formation de l'iodo-oxime **122**, qui peut être tosylée, **123**.



115 **122** R=H **123** R=Ts **124**

L'iodo-oxime, traité par du chlorure de thionyle, puis par de la potasse, subit un réarrangement de type BECKMANN (63), pour donner l'iodo-18 acétamido-17α **124** .

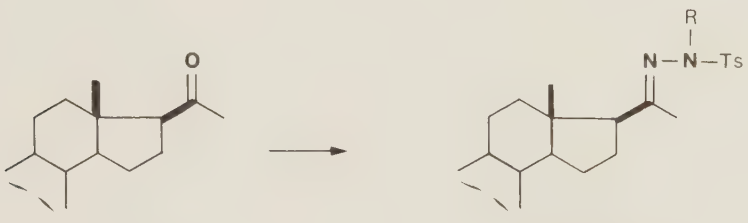
Nous avons également comparé l'action de la tosylhydrazine sur les iodo-cétones 17α-H et 17β-H. Sur cette dernière, il y a formation de la tosylhydrazone correspondante **126**. La catalyse sulfurique utilisée entraîne l'hydrolyse partielle du groupement ester en 3 **125**.L'acétylation pyridinée du produit brut conduit à la formation d'un nouveau composé présentant en IR une bande amide tertiaire et dont l'analyse est en accord avec **127**.



49

125 $R_1 = H$, $R_2 = H$
126 $R_1 = Ac$, $R_2 = H$
127 $R_1 = Ac$, $R_2 = Ac$

La structure d'un tel composé est confirmée par formation de tosylhydrazone puis acétylation de celle-ci à partir de l'acétoxy-3β prègnanone-20 (**128** → **129** → **130**).



128

129 R = H
130 R = Ac

PARTIE EXPERIMENTALE

Les points de fusion sont pris en tubes capillaires dans un appareil W. BUCHI, ou, exceptions signalées, sur bloc KOFLER (fusion instantanée). Ces valeurs ne sont pas corrigées.

Les pouvoirs rotatoires ont été déterminés à l'aide du polarimètre électronique PERKIN-ELMER 141 MC pour la raie D du sodium, à la température moyenne de 20°C. Les valeurs indiquées correspondent à des solutions chloroformiques de concentration voisine de 1%, (chloroforme RP contenant 0,5% d'éthanol).

Les spectres IR ont été enregistrés sur un INFRACORD PERKIN-ELMER modèle 257, les échantillons étant mis en suspension dans le "Nujol" (sauf exception).

Les spectres de RMN ont été obtenus sur Spectrographes VARIAN A-60-A, H-A-100 et H-R-220, le signal du tétraméthylsilane étant pris comme zéro de référence. Le solvant utilisé pour dissoudre

l'échantillon est le $CDCl_3$, sauf exceptions signalées. Les déplacements chimiques sont évalués en ppm et les constantes de couplage en Hertz.

Les spectres de masse ont été réalisés sur un spectrographe ATLAS AEI MS9. Les pourcentages sont calculés par rapport à $\Sigma 40$.

Les analyses ont été effectuées par le Service Central de Microanalyse du CNRS. Tous les composés pour lesquels le mot "analyse" est indiqué, suivi d'une formule moléculaire explicite, ont fourni des résultats analytiques correspondant à la formule $\pm$ 0,2%.

Les chromatographies sur couche mince (CCM) ont été réalisées à l'aide de silice (Kieselgel-G MERCK)neutre ou alcalinisée par de la soude à 10%, révéléespar pulvérisations successives de solution de DRAGENDORFF et d'acide sulfurique à 50%.

Les chromatographies sur colonne sont réalisées à l'aide de "Florisil",d'alumine standard (activité II-III selon BROCKMANN) ou de silice MALLINCKRODT CC4 (100-200 Mesh).

Les chromatographies sur plaque préparative sont effectuées sur couche de silice (Kieselgel-G MERCK).

Par "extraction de façon habituelle", il faut entendre une extraction au chlorure de méthylène après dilution à l'eau puis un ou plusieurs lavages par une base ou un acide dilué, par de l'eau jusqu'à neutralité, et,enfin, par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. Le séchage sur sulfate disodique anhydre est suivi d'une évaporation sous pression réduite.

chapitre I

ISOLEMENT ET DETERMINATION DES STRUCTURES DES AMINO-DESOXYGLYCO-STEROIDES : LES N-ACETYL HOLANTOSINES C,D,E,F

EXTRACTION des ALCALOIDES TOTAUX

25 kg. de feuilles d'Holarrhena antidysenterica sont broyés, puis dégraissés par de l'éther de pétrole (50 litres pendant 3 jours). On alcalinise par une solution à 10% de carbonate disodique (400 cm^3/kg.) et on extrait par du chlorure de méthylène (60 litres) dans un appareil de Soxhlet. L'extrait est concentré à 8 litres. On ajoute alors 30 litres d'éther et on extrait à nouveau par une solution d'acide sulfamique à 10%. La phase aqueuse est alcalinisée, extraite par du chlorure de méthylène qui est lavé à l'eau, séché sur sulfate de soude, puis évaporé à sec sous pression réduite. On obtient un résidu d'alcaloïdes totaux pesant 260 g.

Le spectre IR de ces alcaloïdes totaux indique l'absence de fonctions amides ou esters préexistanteset, leur spectre de RMN présente des signaux vers 3,40 ppm caractérisant des groupements méthoxyles.

Les 260 g, constitués des bases brutes, sont traités par un mélange de 250 cm^3 d'anhydride acétique et 250 cm^3 de pyridine, sous agitation, à la température ambiante, pendant 24 heures. L'excès de réactif est détruit par addition ménagée de glace. On dilue avec 3 litres d'eau et on extrait par de l'éther.

La phase organique est lavée à l'eau ammoniacale, puis à l'eau distillée jusqu'à neutralité. Après évaporation à sec, on obtient un résidu de 250 g de dérivés acétylés neutres.

La phase aqueuse, acide, épuisée à l'éther, est alcalinisée par de l'ammoniaque, puis extraite par de l'éther qui, après traitement habituel, donne 12,2 g de produits basiques.

ISOLEMENT des N-ACETYL HOLANTOSINES

Les 250 g. de dérivés acétylés neutres sont chromatographiés sur 2 kg. de "Florisil" 60-100 Mesh; l'élution est faite par fractions de 1,5 litre.

Les fractions 38 à 48 (25 g) qui renferment,en plus des holantosines A et B,d'autres amino-glyco-stéroides N-acétylés, sont chromatographiés à nouveau sur 750 g d'alumine standardisée selon BROCKMANN, activité II-III, réhydratée par 6% d'eau. L'élution est faite par fractions de 1 litre.

Fractions	Eluant	Poids	Nature
1-11	Benzène puis benzène/éther (8:2)	88 g.	Mélange d'amines stéroïdiques.
12-37	Benzène/éther (8:2) jusqu'à éther/éthanol (8:2)	120 g.	Amines stéroïdiques et amino-glyco-stéroïdes, principalement N-acétyl holantosine B
38-48	Ether/éthanol (95:5) à (9:1)	25 g.	Mélange d'amino-glyco-stéroïdes.
49-51	Ethanol pur	10 g.	

Chromatographie sur "Florisil"

Fractions		Poids	Produits
1-8	Benzène	5,8	N-acétyl holantosine F et B
9-12	Benzène	1,3	N-acétyl holantosine B et D
13-30	Benzène-éther (49:1 à 9:1)	2,8	N-acétyl holantosine D
31-35	Benzène-éther (4:1)	1,3	N-acétyl holantosine D et E
36-41	Benzène-éther (4:1 à 3:2)	1,4	N-acétyl holantosine E et N-acétyl holarosine B
42-48	Benzène-éther (3:2)	1,7	N-acétyl holarosine B
49-61	Ether	1,8	N-acétyl holarosine B et N-acétyl holantosine A
62	Ether-éthanol (19:1)	1,3	N-acétyl holantosine A
63	Ether-éthanol (19:1)	1,3	N-acétyl holantosine A et C
64	Ether-éthanol (19:1)	1,7	N-acétyl holantosine C

Chromatographie sur alumine

3 N-ACETYL HOLANTOSINE C

La fraction 64 de chromatographie renferme 1,70 g. de **3** presque pur. Toutefois, une simple cristallisation dans différents solvants ne permet pas d'obtenir un échantillon pur pour analyse. Dans tous les cas, on constate que le produit cristallisé est un mélange de **3** et de **4** en quantités approximativement égales. Par épuisement dans le benzène chaud (4 fois), il reste un insoluble cristallisé constitué de **3** pur.

F. instantanée = 245° (Bloc Kofler)
α_D= -73° ($CDCl_3$/MeOH 7:3)
Spectre IR: ν(NHAc) à 3.350, 1.640 et 1.560 cm^{-1}
ν(OH) à 3.260 cm^{-1}
Spectre de RMN: s à 0,73 (CH_3-19); d à 1,18 (J=6) (CH_3-6'); s à 1,4 (CH_3-21); s à 2 (NAc); s à 3,30 (OCH_3-3'); AB à 3,53 et 4,16 (J=9) (CH_2-18); m étroit centré à 5,06 (H-1'); m centré à 5,47 (N-H); m centré à 4,67 (4 protons) (H-3',-4',-5' et-3).

Spectre de masse: Superposable à celui de **4** (m/e 535=M^+ absent).

4 N-ACETYL HOLANTOSINE D

Les fractions 13 à 30 (2,8 g.) donnent, par cristallisation dans de l'acétone, **4** (1,2 g.), pratiquement pur (F=252-254°). Après recristallisationsdans le même solvant jusqu'à point de fusion constant, on obtient pour ce produit les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F=262-263° . Par sublimation (200°/0,02 mm Hg) on obtient F=267°C.
α_D = -74°
Spectre IR: ν(NHAc) à 3.320, 1.660 et 1.560 cm^{-1}.
Spectres de RMN: 1°)(A 60, $CDCl_3$) identique à celui de **3** sauf: s à 0,83 (CH_3-19) et AB à 3,66 et 4,05 (J=8) (CH_2-18).
2°)(H-R-220, C_5D_5N): s à 0,68 (CH_3-19);

d à 1,50 (J=6) (CH_3-6'); s à 1,46 (CH_3-21); s à 2,18(N Ac); s à 3,35 (OCH_3-3'); AB à 3,72 et 4,14 (J=8) (CH_2-18); Ddd' à 3,95 (J=J'=10, J"=5) (H-3'); Ddd' à 4,27 (J=J'=J"=10) (H-4'); Qd à 4,10 (J=6, J'=10) (H-5'); d à 8,63 (J=10) (NH); m étroit centré à 5,25 (H-1').

L'irradiation du CH_3-6' transforme le signal de H-5' en un doublet; l'irradiation de CH_2-2' permet d'observer pour H-1' un singulet; l'irradiation de H-4' transforme le doublet du NH en un singulet.

Spectre de masse: m/e 517=M^+ (traces); m/e 315 (0,5%); m/e 298 (1%); m/e 255 (1%); m/e 115 (22%); m/e 96 (3%).

Analyse: $C_{30}H_{47}O_6N$=517,68

7 HOLANTOSINE D

4 (200 mg), en solution dans de l'éthanol (3 cm^3), est saponifié par 6 cm^3 de soude éthanolique à 40% en tube scellé à 180° durant 4 h. La solution est refroidie, diluée par de l'eau et extraite par du chlorure de méthylène. On obtient 200 mg de 7 non cristallisable dans les solvants usuels, mais purifié par sublimation à 150°/0,02 mm/Hg:

α_D = -67°
Spectre IR: $\nu(NH_2)$ à 3.380 et 1.690 cm^{-1}
Spectre de RMN: (A 60, $CDCl_3$): s à 0,84 (CH_3-19); d à 1,23 (J=6,5) (CH_3-6'); s à 1,42 (CH_3-21): s à 3,30 (OCH_3-3'); AB à 3,68 et 4,05 (J=8) (CH_2-18); Dd étroit centré à 5,09 (H-1').

Spectre de masse: m/e 475 = M^+ (traces); m/e 315 (1,5%); m/e 255 (1%); m/e 96 (3,5%); m/e 73 (45%).

5 N-ACETYL HOLANTOSINE E

Les fractions 31 à 41 (Tableau p.97)sont rechromatographiées sur 110 g (40 fois le poids) d'alumine standardisée selon BROCKMANN, activité II-III, réhydratée par 6% d'eau. L'élution par de l'éther pur, donne la N-acétyl holantosine E, **5**.

Le produit brut est recristallisé dans l'acétone/hexane et présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 152°

α_D=-47°

Spectre IR: ν(OH) à 3.290 cm^{-1}; ν(NHAc) à 3.290, 1.650, 1.540 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,74 (CH_3-19); d à 1,17 (J=6) (CH_3-6'); s à 1,40 (CH_3-21); s à 2,02 (NAc); s à 3,43 (OCH_3-3'); AB à 3,53 et 4,16 (J=9) (CH_2-18); Dd à 4,80 (J=9, J'=2,5) (H-1').

Spectre de masse: le pic moléculaire (M^+ = 535) est absent. Le reste du spectre est identique à celui de la N-acétyl holantosine F **6**.

6 N-ACETYL HOLANTOSINE F

Les fractions 1 à 8 sont rechromatographiées sur alumine (30 fois le poids, soit 175 g.). L'élution par le benzène donne la N-acétyl holantosine F impure dans les deux premières fractions (≃1g.). Celles-ci, rechromatographiées sur 40 g. d'alumine, donnent **6** (pur en CCM) par élution au chlorure de méthylène. Après évaporation du solvant sous pression réduite, la laque obtenue est sublimée à 180° sous 0,02 mm de Hg. et donne des cristaux dont les caractéristiques physico-chimiques sont les suivantes:

F = 134°

α_D=-43°

Spectre IR: ν(NHAc) à 3.360, 1.680, 1.560 cm^{-1}.

Spectre RMN: s à 0,82 (CH_3-19); d à 1,17 (J=6) (CH_3-6'); s à 1,40 (CH_3-21); s à 2,02 (NAc); s à 3,43 (OCH_3); AB à 3,66 et 4,05 (J=8) (CH_2-18); Dd à 4,80 (J=9, J'=2,5) (H-1').

Spectre de masse: m/e 517 = M^+ (traces); m/e 359 (1%); m/e 315 (1,5%); m/e 297 (0,5%); m/e 255 (1%); m/e 186 (4%); m/e 172 (1%); m/e 143 (1,5%); m/e 126 (5%); m/e 115 (36%); m/e 96 (7%).

Analyse: $C_{30}H_{47}O_6N$ = 517,68

DETERMINATION des STRUCTURES

A-DES N-ACETYL HOLANTOSINES C 3 ET D 4 .

I) Interconversions entre les N-acétyl holantosines C et D.

1° 50 mg de **3**, sublimés à 210° sous 0,02 mm de Hg, donnent 40 mg de **4** :

F = 267°

α_D=-80°

Spectre de RMN identique à celui de **4** .

2° Une solution de **4** (250 mg) dans 5 cm^3 de dioxanne et 2 cm^3 d'eau est chauffée à reflux durant 2 h, puis agitée à la température du laboratoire durant 36 h. L'extraction par du chlorure de méthylène permet d'obtenir 260 mg de produit brut constitué par un mélange en quantités sensiblement équimolaires de **3** et de **4**, comme le revèle la CCM(chlorure de méthylène méthanol 9:1).

II)Méthanolyse chlorhydrique

1° Dans HCl 0,05 N

Une solution de **4**(790mg)dans 25 cm^3 de méthanol aqueux chlorhydrique 0,05 N est chauffée à l'ébullition à reflux durant 15 mn. Après refroidissement et dilution par 20 cm^3 d'eau, on extrait par de l'éther. L'extrait éthéré est lavé par de l'eau ammonia-

cale,puis par de l'eau et fournit, après évaporation du solvant sous pression réduite, 528 mg de dérivé non azoté constitué par de l'anhydro-holantogénine, **9** , et par un peu d'holantogénine, **8** . Une sublimation à 200°/0,02 mm/Hg permet d'obtenir 400 mg anhydro-holantogénine, **9** ,(F = 179°) (7).

La phase aqueuse résiduelle est réunie aux eaux de lavage et l'ensemble est alcalinisé par de l'ammoniaque, puis évaporé à sec. Le résidu est épuisé par du benzène bouillant. L'évaporation de ce solvant donne 250 mg de dérivé azoté qui présente 3 taches en CCM.Une plaque préparative (Kieselgel G. Merck) avec comme solvant de migration le mélange chlorure de méthylène/méthanol(9:1),permet de séparer une fraction plus polaire constituée par la N-acétyl holantosamine,**11** (mélange des deux anomères). La fraction la moins polaire est l'α-L-méthyl glycoside,**12** ; la fraction intermédiaire, leβ-L-méthyl glycoside,**13**. Ces deux méthyl-glycosides sont parfaitement identifiés à ceux obtenus à partir de la N-acétyl holarosine A,(8), qui fait l'objet d'un autre travail.

2° Dans HCl 2 N

100 mg de **4** sont chauffés à l'ébullition à reflux dans du méthanol aqueux chlorhydrique 2 N (12 cm^3) durant 2 h. L'extraction donne une fraction non azotée (75 mg) qui est constituée par l'éther méthylique de l'hémiacétal,**10**.

III)Etude de la fraction azotée

Par chromatographie sur plaque préparative (Kieselgel G. Merck) il est possible de séparer les deux méthyl-glycosides **12** et **13** ,et la N-acétyl holantosamine **11** par migration dans le chlorure de méthylène/méthanol (9:1). La fraction la plus polaire est constituée du mélange des deux anomères de la N-acétyl holantosamine **11** ; la fraction la moins polaire est l'α-L-méthyl glycoside **12** et la fraction intermédiaire, le β-L-méthyl glycoside **13**. L'α-L et le β-L-méthyl glycoside cristallisent dans le mélange hexane/acétone.

12 α-L-méthyl glycoside

F = 159-161°

α_D=-107°; M_D= -232°

Spectre de RMN: 1) (A 60, $CDCl_3$): d à 1,24 (J=6)(CH_3-6); s à 2,02 (NAc); s à 3,33 (6 protons) (OCH_3-3 et-1); Dd à 4,83,(J=4 , J'=2)(H-1).

2) (HA-100, C_6D_5N):d à 1,36(J=6) (CH_3-6); s à 2(NAc);2 s à 2,06 et 2,1 (OCH_3-1 et-3); Ddd' à 3,8 (J=J'=10, J"=4) (H-3); Ddd' à 4,1 (J=J'=J"=10) (H-4); Qd à 4,04 (J=6, J'=9)(H-5); ABXY à 1,55 et 2,23 (CH_2-2): Ddd' (J=13, J'=11, J"=3,6) (H-2a) et Ddd' (J=13, J'=4,6 , J"=1,5) (H-2e).

L'irradiation à 1,36 (CH_3-6) transforme le Qd de H-5 en d (J=9); à 2,23 (H-2e),elle transforme le Ddd' de H-3 en un Dd (J=J'=10).

Spectre de masse: m/e 217=M^+ (traces); m/e 115 (23%); m/e 73(12%).

13 β-L-méthyl glycoside

F = 212°

α_D= +41°; M_D= +88°.

Spectre de RMN: d à 1,18 (J=6) (CH_3-6); s à 2,02 (NAc); s à 3,33 (OCH_3-3); s à 3,5 (OCH_3-1); Dd à 4,39 (J=9,5 , J'=2) (H-1).

Spectre de masse: m/e 217=M^+ (traces); m/e 116 (10%); m/e 115 (12%); m/e 74 (8%); m/e 73 (12%).

B-DES N-ACETYL HOLANTOSINES E **5** ET F **6**

I) Interconversions entre la N-acétyl holantosine E **5** et la N-acétyl holantosine F **6**.

Le composé **5** (122 mg) sublimé à 180° sous 0,02 mm Hg donne **6** (110 mg):

F = 132°

α_D= -42°

Spectre de RMN identique à celui de la N-acétyl holantosine F **6**.

Une solution de **6** (50 mg) dans 5 cm^3 d'éthanol et 2 cm^3 d'eau est chauffée à reflux durant 2 heures, puis agitée à la température du laboratoire durant 36 heures. Une seconde tache, plus polaire, correspondant à la N-acétyl holantosine E,**5**, apparait en CCM. On obtient ainsi un mélange de **5** et de **6** ce qui est confirmé par spectrométrie de RMN.

II) Méthanolyse chlorhydrique

Une solution de **5** (200 mg) dans 10 cm^3 de méthanol aqueux chlorhydrique 50 mM est chauffée à l'ébullition à reflux durant 15 minutes. Après refroidissement, la solution est diluée par 5 cm^3 d'eau et extraite par de l'éther. L'extrait éthéré est alcalinisé par de l'eau ammoniacale puis lavé par de petites quantités d'eau (6 fois 5 cm^3). L'extrait, séché puis évaporé sous pression réduite, donne 170 mg de dérivé non azoté constitué par de l'holantogénine **8** et un peu d'anhydroholantogénine **9**. Une sublimation 200° sous 0,02 mm de Hg permet d'obtenir 150 mg d'anhydroholantogénine **9** pure: F = 179°

$\alpha_D = -38°$

Spectres IR et de RMN identiques à ceux d'un échantillon déjà décrit (7).

Les phases aqueuses résiduelles sont alcalinisées par de l'ammoniaque puis évaporées à sec. Le résidu est épuisé par du benzène bouillant (3 fois 10 cm^3). On obtient 43 mg de produit constituant la fraction azotée. Le composé **6** (460 mg) est traité de la même façon et l'extraction donne 240 mg de dérivé non azoté (anhydroholantogénine, **9**,)et 94 mg de dérivé azoté.

III) Etude de la fraction azotée: isolement des deux méthyl glycosides de la N-acétyl D-holacosamine, **14** et **15**.

Les deux fractionsazotées précédemment obtenues, semblables en

CCM (2 taches principales) sont réunies (137 mg) et il est possible de séparer par chromatographie préparative sur Kieselgel G (solvant de migration: chlorure de méthylène/méthanol (19:1), deux développements) les deux méthyl-glycosides **14** et **15** ; le moins polaire est le méthyl-β-D-glycoside **15** (48 mg). Ces deux anomères sont recristallisés dans l'éther.

14 Le composé **14** présente les constantes physico-chimiques suivantes:

F = 94°

α_D= +103°; M_D= +223°

Spectre de RMN (HA-100): d à 1,11 (J=6) (CH_3-6); m à 1,92 (H-2e); s à 2,00 (NAc); s à 3,30 (OCH_3-1); s à 3,38 (OCH_3-3); m à 3,92 (H-4); Qd à 4,35 (H-5); Dd à 4,59 (J=J'=2,5); m centré à 5,85 (NH).

Spectre de masse: m/e 217=M^+ (traces); m/e 186=M-31 (traces); m/e 158 (4%); m/e 126 (5%); m/e 115 (pic de base) (15%); m/e 73 (14%); m/e 43 (7%).

Analyse: $C_{10}H_{19}O_4N$ = 217,26

15 Ce composé présente les constantes physico-chimiques suivantes:

F = 119°

α_D= -57°; M_D= - 123°

Spectre de RMN (HA-100): d à 1,15 (J=6) (CH_3-6); m à 1,64 (H-2a); m à 1,90 (H-2e); s à 1,96 (NAc); s à 3,36 (OCH_3-3); s à 3,44 (OCH_3-1); m à 3,47 (H-3); Qd à 4,00 (H-5); Dd à 4,53 (J=9, J'=2,5) (H-1); m centré à 5,80 (NH).

IV) Synthèse de 1'α-méthyl-glycoside de la N-acétyl D-holacosamine .

17 Azido-4 tridésoxy-2,4,6 O-méthyl-3 α-D-méthyl xylo hexopyranoside

A une solution d'azoture de sodium (0,5 g) dans l'héxaméthylphosphorotriamide (15 cm^3), on ajoute goutte à goutte à la température ambiante, 1 g de monoester, **16**, en solution dans 5 cm^3 de

HMPT. Le mélange est ensuite chauffé à reflux à 140° sous azote, durant 1 h 30. La solution est refroidie, diluée par 50 cm_3 d'eau et extraite par un mélange benzène/éther (1:1). La phase organique est lavée à l'eau, puis séchée et concentrée sous pression réduite à une température inférieure à 40°. On obtient une huile jaune (327 mg) qui est purifiée par filtration sur 20 fois son poids de "Florisil" (60-100 mesh). L'élution par du benzène donne dans les fractions 1 à 60 (25 cm^3 chacune) 245 mg d'azide **17** sous forme d'une huile incolore pure en CCM.

α_D = +95°
Spectre IR: $\nu(N_3)$ à 2.100 cm^{-1}
Spectre de RMN: d à 1,28 (J=6,5) (CH_3-6); s à 3,36 (OCH_3-1); s à 3,41 (OCH_3-3); m à 3,56 (H-3); Qd à 4,30 (J=6,5 ; J'=2)(H-5); Dd à 4,68 (J=4; J'=3,5)(H-1).
Spectre de masse: m/e 201=M^+(traces); m/e 170=M-31 (0,5%);m/e 102 (6%); m/e 71 ($C_3H_5ON^+$= pic de base 15%); m/e 58 (12%);m/e 43 (6%).
Analyse: $C_8H_{15}O_3N_3$=201,22

18 Amino-4 tridésoxy-2,4,6 O-méthyl-3 α-D-méthyl xylo hexopyranoside

L'azide, **17** , en solution dans 10 cm^3 de méthanol, est agité sous atmosphère d'hydrogène durant 4 heures en présence de 200 mg d'oxyde de platine. Le catalyseur est éliminé par filtration et la solution méthanolique est concentrée sous pression réduite à une température inférieure à 30°. Le produit brut ainsi obtenu (250 mg) est filtré sur 3,5 g de "Florisil" (60-100 mesh).L'élution est faite par fractions de 100 cm^3 et les fractions 2 et 3 (benzène/chlorure de méthylène puis chlorure de méthylène pur) donnent 220 mg de **18** .

α_D= +130°
Spectre de RMN: d à 1,28 (J=6,5) (CH_3-6); s à 3,36 (OCH_3-1); s à 3,41 (OCH_3-3); m à 3,08 (H-4); m à 3,70 (H-3); Qd à 4,36 (J=6,5; J'=2) (H-5); Dd à 4,70 (J=4, J'=3,5) (H-1);
Spectre de masse: m/e 175=M^+ (traces); m/e 144=M-31 (1%); m/e 143=M-32 (1%); m/e 73 ($-H_2N=CH-CH-OCH_3$),(pic de base) (30%).

Analyse: $C_8H_{17}O_3N$ = 175,22

14 Acétamido-4 tridésoxy-2,4,6 O-méthyl-3 α-D-méthyl xylo hexapyranoside

L'amine **18** (100 mg) est acétylée sous agitation magnétique à la température du laboratoire durant une nuit dans 1 cm^3 de pyridine et 1 cm^3 d'anhydride acétique. Le mélange est versé dans 50 cm^3 d'eau distillée et extrait par 50 cm^3 de chloroforme. On obtient 79 mg de produit brut, filtré ensuite sur 7 g de "Florisil". Les deux premières fractions, éluées par le chloroforme, donnent 60 mg de produit cristallisé brut:
F = 78-81°.

Après plusieurs recristallisations dans l'éther, le produit présente les constantes physico-chimiques suivantes:

F = 94°
α_D = +103°
Spectres de RMN et IR superposables à ceux de l'α-D-méthyl glycoside de la N-acétyl D-holacosamine **14**.

Equilibration de l'α-D-méthyl-glycoside de synthèse **14**.

Une solution de **14** (300 mg) dans le méthanol chlorhydrique à 6% (2 cm^3) est agitée durant 5 heures à la température ambiante. Elle est ensuite neutralisée par filtration sur 5 g de résine Amberlite IRC-50, puis concentrée sous pression réduite. On obtient 300 mg de produit brut qui présente en CCM deux taches d'égale intensité. Le nouveau produit, le moins polaire, correspond au β-D-méthyl-glycoside **15**. Ce mélange est purifié par CPP (Kieselgel G alcalin, solvant de migration chlorure de méthylène/méthanol 19:1). La fraction la moins polaire donne 92 mg de produit. Après plusieurs cristallisations dans l'éther, on obtient un produit dont les constantes physico-chimiques sont les suivantes:

F = 117-118°

α_D = -56°

Spectres IR et de RMN superposables à ceux du méthyl-β-glycoside de la N-acétyl-D-holacosamine**15**. La fraction la plus polaire est identique au produit de départ,**14**.

chapitre II

SYNTHESES PARTIELLES DE L'HOLANTOGENINE

ET DE L'ANHYDROHOLANTOGENINE

PREPARATION de l'HEMIACETAL

22 Acétoxy-3β hydroxy-(20R) prègnane-5α

A un mélange de pyridine (100 cm^3) et d'anhydride acétique 100 cm^3), on ajoute 100 g de prègnènolone. La solution est agitée 24 heures, puis diluée par un mélange d'eau et de glace. Il se forme un précipité qui est lavé abondamment à l'eau puis redissous dans de l'éthanol. Le solvant, évaporé sous pression réduite, laisse un résidu (110 g) pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 9:1) identifié à l'acétoxy-3β prègnène-5 one-20 **21**.

Ce produit brut **21**, en solution dans l'acide acétique, est hydrogèné catalytiquement en présence d'oxyde de platine (10 g). Au bout de 24 heures le mélange réactionnel est filtré sur papier. Le filtrat est dilué par un mélange d'eau et de glace. Il se forme

un précipité qui est lavé à l'eau puis redissous dans un mélange de chlorure de méthylène et d'éthanol. Après concentration sous pression réduite, on obtient un résidu (100 g) contenant un mélange des hydroxy-(20R) **22** et (20S) **23** . L'alcool-(20R)(80 g),moins polaire, est isolé par chromatographie sur alumine (30 fois le poids; élution au benzène). Cristallisé du méthanol, **22** présente les mêmes données physico-chimiques que celles de la littérature (26):

F = 168-169°

α_D=-6°

I) PREPARATION DE L'HEMIACETAL PAR L'INTERMEDIAIRE LACTONIQUE

24 Acétoxy-3β hydroxy-(20R) oïque-18 (lactone 18→20) prègnane-5α

La lactone **24** est préparée à partir de l'acétoxy-3β prègnane-5α ol-(20R), **22** ,(30 g) selon la technique décrite par C. MEYSTRE et coll. (24). Le produit brut (12 g) est cristallisé dans de l'acétone:

F = 194°-195° (réf.(17): 197°-207°; réf(45a):182°,209° dans l'éther; réf. (45b): 197°-200°; réf.(47): 207°-209°; réf.(64): 159°-160°; réf.(65): 209°).

α_D=+5° (réf.(17): -4°; réf.(45a): ±0°; réf.(45b): ±0°; réf.(47): -9°; réf.(64): +2°; réf.(65): ±0°).

Spectre IR: ν(lactone) à 1.700 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.735, 1.240 et 1.030 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,90(CH_3-19); d à 1,36 (J=6,5)(CH_3-21); s à 2,00 (OAc); Dd à 3,63 ($J_{H-17,H-16}$=9) ($J'_{H-17,H-20}$=2) (H-17); Qd à 4,34 ($J_{H-20,H-21}$=6,5) ($J'_{H-20,H-17}$=2) (H-20); m centré à 4,67 (H-3).

Analyse: $C_{23}H_{34}O_4$= 374,50

25 Dihydroxy 3β-(20R) oïque-18(lactone 18-20)prègnane-5α

La lactone, **24** ,(6 g) est agitée à la température ambiante dans de la potasse éthanolique 0,5 N (125 cm^3). Après une nuit, le produit est précipité dans l'eau (250 cm^3), lavé à l'eau puis séché. Par cristallisation du produit brut (5,9 g) dans l'acétone, on obtient **25** pur (5 g).

F = 219° (réf.(17): 213°-215°; réf. (45b): 190°-193°; réf. (47): 217°-218°)

α_D=+4° (réf. (17):+3,5°; réf. (45b):+4,5°; réf.(47):+12°).

Spectre IR:ν(OH) à 3.380 cm^{-1};ν(C=O lactone) à 1.750 cm^{-1}.
Spectre de RMN: s à 0,88 (CH_3-19); d à 1,35 (J=6,5)(CH_3-21); m centré à 3,54 (2H) (H-3,H-17); Qd à 4,33 (J=6,5; J'=2) (H-20).

Analyse: $C_{21}H_{32}O_3$ = 332,47

26 Tetrahydropyranyloxy-3β hydroxy-(20R) oïque-18(lactone 18-20) prègnane-5α

A une solution de **25** (10 g) dans du tétrahydrofuranne (250 cm^3), on ajoute du dihydropyranne (10 cm^3) et de l'acide p-toluènesulfonique (200 mg)(66). Après une nuit sous agitation mécanique à la température ambiante (contrôle CCM), on ajoute au milieu réactionnel une solution aqueuse bicarbonatée; puis l'extraction de manière habituelle (éther) fournit **26** (12 g) sous forme d'une laque incolore qui n'est pas purifiée plus avant.

27 Tetrahydropyranyloxy-3β prègnane-5α diol-18,(20R)

A une solution de **26** (16 g) dans 200 cm^3 de tetrahydrofuranne, on ajoute 4 g d'aluminohydrure de lithium. La suspension est portée

à l'ébullition et laissée à reflux 2 heures. Après refroidissement on dilue par de l'éther (500 cm^3) puis détruit l'excès d'hydrure par une solution aqueuse saturée de sulfate de sodium. Après filtration, la solution organique est évaporée sous pression réduite.

Un spectre IR confirme la disparition de la fonction lactone et la présence des bandes alcool.

Ce produit n'est pas purifié plus avant.

Spectre IR:ν(OH) à 3.280 cm^{-1}

Spectre RMN: s à 0,80 (CH_3-19); d à 1,16 (J=6) (CH_3-21); AB à 3,40 et 3,72 (J=11) (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-1').

28 Tetrahydropyranyloxy-3β oxydo-18,20 hydroxy-20ξ prègnane-5α

Une solution de **27** (1,2 g) dans du benzène (200 cm^3) et de la cyclohexanne (12 cm^3) est chauffée à reflux. Après distillation de l'azéotrope, on ajoute de l'isopropylate d'aluminium (1,3 g). L'ébullition à reflux est poursuivie avec distillation lente du benzène de façon à maintenir le milieu anhydre. Au bout de 6 heures, la réaction n'évoluant plus (contrôle CCM), le milieu réactionnel est refroidi puis filtré. Après concentration sous pression réduite, le résidu est dissous dans de l'éther et traité de façon habituelle. L'évaporation sous pression réduite est complétée par évaporation sous un vide de 0,02 mm de Hg de manière à éliminer totalement la cyclohexanone.

Le produit brut ainsi obtenu présente deux taches principales en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 97:3), la plus polaire ayant même R_f que le produit de départ. Par chromatographie sur alumine (40 fois le poids), après élimination des produits apolaires, l'élution au benzène/éther (95:5) à (80:20) donne 700 mg d'hémiacétal **28** et l'élution par les mélanges éther/méthanol (99:1) à (90:10) donne le dérivé dihydroxy-18,(20R), **27** (200 mg), qui n'est pas cristallisé.

Spectre IR: ν(OH) à 3.400 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,76 (CH_3-19); s à 1,46 (CH_3-21); s à 3,67 (CH_2-18); m centré à 4,66 (H-1').

29 Dihydroxy-3β,20ξ oxydo-18,20 prègnane 5α

28 (100 mg) est dissous dans un mélange acide acétique/eau (2:1). La solution est agitée magnétiquement 2 heures, puis extraite de manière habituelle (lavage alcalin) par du chlorure de méthylène.

Le produit brut (80 mg) **29** cristallisé de l'acétone présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 158° (réf. (67): 158°; réf. (68): 158°-159°)

α_D = +46° (réf. (67,68): +46°).

Spectre IR: ν(OH) à 3.350 cm^{-1};

Spectre RMN: s à 0,74 (CH_3-19); s à 1,47 (CH_3-21); m centré à 3,57 (H-3); s à 3,67 (CH_2-18).

30 Acétoxy-3β oxydo-18,20 hydroxy-20ξ prègnane-5α

Par acétylation pyridinée (Ac_2O: 3 cm^3, Pyridine: 3 cm^3) durant 12 heures à la température du laboratoire, **29** (100 mg) conduit à **30** (115 mg) qui cristallise dans de l'acétone:

F = 165°; F instantanée: 184° (réf. (32): 169°)

α_D = +32° (réf. (32): +33°)

Spectre IR: ν(OH) à 3.520 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.730, 1.265 et 1.035 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,76 (CH_3-19); s à 1,46 (CH_3-21); s à 2,00 (OAc); A_2 à 3,68 (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-3).

Spectre de masse: m/e 376=M^+ (absent); m/e 358=M-18 (13%); m/e 316=M-60 (3%); m/e 256=M-60-60 (1%); m/e 241=M-60-60-15 (1,5%).

Analyse: $C_{23}H_{36}O_4$=376,52

II) OBTENTION DIRECTE DE L'HEMIACETAL

31 Acétoxy-3β iodo-18 prègnane-5α ol-(20R)

5 g de carbonate de calcium et 15 g de tetracétate de plomb à 10% d'acide acétique, sont mis en suspension dans 500 cm^3 de cyclohexane. Après ébullition à reflux durant 15 minutes, la solution est refroidie et l'on ajoute 5 g d'acétoxy-3β prégnane-5α ol-(20R) 22préalablement dissous dans du cyclohexane (100 cm^3),puis de l'iode (1,8 g). Le mélange est chauffé à l'ébullition à reflux pendant 45 minutes, par irradiation avec une lampe ordinaire de 1000 watts. On refroidit dans un bain d'eau et de glace et filtre sur verre fritté. Le précipité recueilli est lavé abondamment par du cyclohexane. La totalité du cyclohexane est lavée par une solution de thiosulfate de sodium à 10%, par de l'eau, séchée sur sulfate de sodium, puis évaporée sous pression réduite, sans dépasser la température de 60°, après addition de pyridine (5 cm^3). On obtient une laque légèrement jaune qui est reprise par de l'acétone puis évaporée à sec. On recommence l'opération 3 fois afin d'éliminer tout le cyclohexane. Le résidu est cristallisé dans l'acétone avec un rendement de 60%.

Il est à remarquer que la quasi totalité du dérivé iodé est isolée de cette façon dès la première cristallisation.

F = 122°-123°C.

α_D = -15°

Spectre IR: ν(OH) à 3.480 cm^{-1}; ν-(OAc) à 1.715, 1.250 et 1.010cm^{-1}

Spectre de RMN: ($CDCl_3$, A60-A); s à 0,82 (CH_3-19); d à 1,13 (J=6) (CH_3-21); s à 2,00 (OAc); AB à 3,10 et 3,37 (J=11) (CH_2-18).

Spectre de masse: M^+= 488 (absent); m/e 470=M-18 (traces); m/e 361=M-I(4%); m/e 346=M-I-15 (5%); m/e 345=M-IH-15 (20%); m/e 301= M-I-60 (8%).

Analyse: $C_{23}H_{37}O_3I$=488,43

Spectre UV(éthanol) λ_{max}=260 nm; ε=545

32 Acétoxy-3β iodo-18 prègnane-5α one-20

L'iodo-18 hydroxy-(20R) **31** (5g) est mis en suspension dans 250 cm^3 d'acétone refroidie dans un bain glacé. Le réactif de JONES est ajouté goutte à goutte (1,10 équivalent molaire), de façon à éviter tout échauffement (10 minutes environ). L'agitation est maintenue 20 minutes, puis le milieu réactionnel est tamponné en ajoutant une solution aqueuse à 10% d'acétate de sodium. L'extraction par de l'éther permet d'obtenir 5 g de produit brut légèrement jaune, cristallisant dans l'hexane:

F = 109°-110°C.

α_D = +68°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.735, 1.235 et 1.025 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.710cm^{-1}

Spectre de RMN:($CDCl_3$, A60 A); s à 0,82 (CH_3-19); s à 2,00 (OAc); s à 2,25 (CH_3-21); A_2 à 3,20 (CH_2-18).

Spectre de masse: m/e 486=M^+ (absent); m/e 359=M-I (4%); m/e 358=M-IH (5%); m/e 299=M-I-60 (2%); m/e 255=M-IH-60-43 (1%).

Analyse: $C_{23}H_{35}O_3I$ = 486,42

33 Acétoxy-3β oxydo-18,20 méthoxy-20ξ prègnane-5α

a) A partir de l'iodo-18 céto-20 **32**.

A 5 g de **32** en solution dans 350 cm^3 de méthanol, on ajoute 4,8 g d'acétate d'argent et chauffe à reflux durant 2 heures. La solution est refroidie, filtrée sur verre fritté. Le filtrat, évaporé sous pression réduite, laisse un résidu cristallin constitué de **33** (4 g).

b) A partir de l'oxydo-18,20 hydroxy-20ξ **30**

A une solution d'hémiacétal, **30** (1 g), dans du méthanol (15 cm^3) sont ajoutées dix gouttes d'acide chlorhydrique. Le mélange réactionnel est abandonné dans ces conditions une nuit sous agitation magnétique. Après alcalinisation, l'extraction habituelle fournit un produit (950 mg) qui cristallise de l'acétone.

F = 164°-165° (F instanée: 173°), (réf. (67): 172°-173°)

α_D = +59° (réf. (67): +57°)

Spectre IR: ν(OAc) à 1.725, 1.245 et 1.030 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,76 (CH_3-19); s à 1,33 (CH_3-21); s à 2,00 (OAc); s à 3,16 (OCH_3); AB à 3,40 et 3,67 (J=9) (CH_2-18); m centré à 4,47 (H-3).

Spectre de masse: m/e 390=M^+ (absent); m/e 375=M-15 (0,5%); m/e 360=M-30 (3%); m/e 359=M-31 (10%); m/e 358=M-32 (13%); m/e 316=M-32-42 (4%); m/e 256=M-32-42-60 (1%); m/e 241=256-15 (2%).

Analyse: $C_{24}H_{38}O_4$ = 390,54

30 Acétoxy-3β oxydo-18,20 hydroxy-20ξ prègnane-5α

a) A partir de l'iodo-18 céto-20 **32**.

Même technique que précédemment, le méthanol étant remplacé par le mélange acétone/eau (3:1). Après filtration, la solution est

extraite par du chlorure de méthylène.

b) A partir de l'oxydo-18,20 méthoxy-20ξ **33**.

1)Par le dioxanne aqueux chlorhydrique:
L'acétal méthylique **33**(1g) est dissous dans un mélange de dioxanne (60 cm^3) et d'eau (20 cm^3) acidifié par 3 gouttes d'acide chlorhydrique pur. La solution est tiédie au bain-marie, puis agitée à la température ambiante durant 12 heures. Après alcalinisation par de l'ammoniaque et extraction au chlorure de méthylène, on obtient 1 g de l'hémiacétal correspondant **30** .

2)Par filtration sur 100 fois le poids, soit de "Florisil" hydraté à 10%, soit de silice hydratée à 10%.

Le produit ainsi obtenu est en tout point identique à celui issu de la réaction d'OPPENAUER sur le diol-18,(20R).

INTRODUCTION de l'ALCOOL 14ß

I) SUR UN CETO-20 PREGNANE

35 Acétoxy-3 β bromo-17 α prègnane-5 α one-20

Une solution d'acétoxy-3 β prègnanone-20 (470 mg) dans du tetrachlorure de carbone (14 cm^3) est irradiée par une lampe de 1.000 Watts (visible) en présence de N-bromosuccinimide (450 mg)(70).Après 15 minutes de reflux, le milieu réactionnel est refroidi, dilué par 4 cm^3 de tetrachlorure de carbone, alcalinisé par une solution aqueuse bicarbonatée, lavé à l'eau jusqu'à neutralité. Après traitement habituel, on obtient un résidu pesant 645 mg pratiquement pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2 pur). Cristallisé de l'acétone/hexane, **35** présente les constantes physico-chimiques suivantes:

F = 134°5

α_D= -48°5

Spectre IR: ν(OAc) à 1.740, 1.250 et 1.035 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.705cm^{-1}

Spectre de RMN: 2 s 0,74 et 0,83 (CH_3-18 et CH_3-18); s à 2,00 (OAc); s à 2,35 (CH_3-21); m centré à 4,60 (H-3).

Spectre de masse: m/e 440 et 438=M^+ (1%): m/e 380 et 378=M-60 (1%); m/e 359=M-Br (4%); m/e 299=M-Br-60 (4%); m/e 43=(12%).

Analyse: $C_{23}H_{35}O_3Br$=439,49.

36 Acétoxy-3β 5α-prègnène-16 one-20

Mise en solution dans le DMF, la cétone α-bromée **35** (500 mg) est chauffée à 120° durant une nuit. Après refroidissement, le mélange réactionnel est dilué par de l'eau et extrait par un mélange benzène/éther éthylique (1:1). Après traitement habituel de la phase organique, on obtient un résidu (300 mg). Après cristallisation dans le mélange acétone/méthanol, la cétone insaturée présente les constantes suivantes:

F = 164° (réf. (35): 166°-167°; réf. (71): 166°; réf. (72): 163°-166°; réf. (73): 170°-171°).

α_D= +38° (réf. (35):+42,2°; réf. (71): +35°; réf. (73): +35°).

Spectre IR: ν(OAc) à 1.730, 1.270 et 1.030 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.660cm^{-1}; ν(C=C) à 1.590 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,85 (CH_3-19); s à 0,88 (CH_3-18); s à 1,99 (OAc-3); s à 2,21 (CH_3-21); m centré à 4,66 (H-3); Dd à 6,65 (J=3, J'=2)(H-16).

Spectre de masse: m/e 358=M^+ (11%); m/e 343=M-15 (2%); m/e 315=M-43 (8%); m/e 298=M-60 (1%); m/e 283=M-60-15 (3%); m/e 255=M-43-60 (4%); m/e 43 (14%).

Analyse: $C_{23}H_{34}O_3$=358,50

38 Acétoxy-3β 5α-prègnadiène-14,16 one-20

La cétone insaturée **36** (100 mg) en solution dans du tetrachlorure de carbone (15 cm^3) est traitée comme **34**. Le produit brut obtenu **37** est immédiatement dissous dans du diméthylformamide (15 cm^3) pour subir un traitement analogue à **35**. On obtient une laque **38** qui, après chromatographie sur silice, cristallise dans l'acétone:

F = 178° (réf. (35,74): 169°-170°)

α_D = +374° (réf. (35): +234°; réf. (74): +347°)

Spectre IR: ν(OAc) à 1.730, 1.250 et 1.010 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.645cm^{-1}; ν(C=C)à 1.535 cm^{-1}.

Spectre de RMN: (A60A,CCl_4); s à 0,96 (CH_3-19); s à 1,12 (CH_3-18); s à 1,93 (OAc); s à 2,22 (CH_3-21); m centré à 4,58 (H-3); Dd à 5,87 (J=2,5; J'=1,5) (H-15); d à 6,03 (J=2,5)(H-16).

Spectre de masse: m/e 356=M^+ (absent); m/e 341=M-15 (2,5%); m/e 297=M-15-42 (1%); m/e 281=M-15-60 (0,3%); m/e 239=M-15-60-42 (0,6%).

Analyse: $C_{23}H_{32}O_3$= 356,49.

II) SUR UN ACETOXY-18 CETO-20 PREGNANE

39 Diacétoxy-3β,18 prègnane-5α one-20

Une solution de **30** (2,3 g) dans 10 cm^3 de pyridine et 15 cm^3 d'anhydride acétique, est chauffée sous agitation magnétique à 110° durant 6 heures.

La solution est refroidie, diluée à l'eau et extraite par de l'éther de manière habituelle avec lavage à l'eau ammoniacale. On obtient un résidu pesant 2,7 g et présentant en CCM (neutre, AcOEt/éther de pétrole 1:1) deux taches principales.

Par chromatographie sur silice (40 fois=110 g) on obtient des fractions éluées au benzène, 950 mg de **39**. Les fractions suivantes (C_6H_6/CH_2Cl_2 1:1 et CH_2Cl_2) renferment l'hémiacétal de départ **30** (850 mg).

Le céto-diester obtenu est cristallisé dans l'héxane et présente les données physico-chimiques suivantes:

F = 110° (corr.) (réf. (32): 107°)

α_D = +71° (réf. (32): +70°)

Spectre IR: ν(OAc) à 1.735, 1.250 et 1.025 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.710cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,82 (CH_3-19); s à 1,95 (OAc-18); s à 2,00 (OAc-3); s à 2,18 (CH_3-21); AB à 3,78 et 4,10 (J=11) (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-3).

Spectre de masse: m/e 418=M^+(traces); m/e 358=M-60 (6%); m/e 255=M^+-60-43-60 (9%); m/e 43 (10,5%).

Analyse: $C_{25}H_{38}O_5$= 418,55

40 Diacétoxy-3β,18 bromo-17α prègnane-5α one-20

A une solution de **39** (360 mg) dans du tetrachlorure de carbone (9 cm^3), on ajoute 340 mg de N-bromosuccinimide et porte ce mélange à l'ébullition à reflux par irradiation à l'aide d'une lampe ordinaire de 1.000 watts. Au bout de 15 minutes, le milieu réactionnel est refroidi, dilué par 5 cm^3 de CCl_4 et filtré sur verre fritté. Le précipité est lavé par du CCl_4 et la totalité des phases organiques est neutralisée par une solution bicarbonatée, puis traitée de manière habituelle.

On obtient un résidu (350 mg) pratiquement pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2 pur).

Par chromatographie sur "Florisil" l'élution au benzène permet d'obtenir 250 mg de **40** pur, qui cristallise dans l'éther:

F = 158° (corrigé)

α_D = -77°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.740, 1.240, 1.040 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.700 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,83 (CH_3-19); s à 1,98 (OAc-18); s à 2,01 (OAc-3); AB à 3,80 et 4,30 (J=12) (CH_2-18); m centré à 4,70 (H-3).

Spectre de masse: m/e 496 et 498 = M^+ (traces); m/e 453 et 455= M-43 (traces); m/e 436 et 438=M-60 (0,5%); m/e 417=M-Br (traces); m/e 357=M-Br-60 (3%); m/e 297=M-Br-60-60 (4%); m/e 255=M-Br-60-60-42 (5%); m/e 43 (7%).

Analyse: $C_{25}H_{37}O_5Br$=497,46

41 Diacétoxy-3β,18 5α-prègnène-16 one-20

La cétone α-bromée **40** (220 mg) en solution dans du DMF est agitée magnétiquement une nuit à 115°. Après refroidissement et dilution à l'eau, on extrait à l'éther, avec lavage à l'eau ammoniacale. Par traitement habituel de la phase organique, on obtient un résidu (160 mg) pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 1:19). Cristallisé de l'hexane, **41** présente les données physico-chimiques suivantes:

F = 135°C (réf. (32): 135°)

α_D= +47° (réf. (32): +44°)

Spectre IR: ν(OAc) à 1.740, 1.250 et 1.030 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.675cm^{-1}; ν(C=C) à 1.590 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,87 (CH_3-19); s à 1,94 (OAc-18); s à 2,01 (OAc-3); s à 2,26 (CH_3-21); AB à 4,03 et 4,38 (J=11) (CH_3-18); m centré à 4,70 (H-3); Dd à 6,85 (J=3; J'=2) (H-16).

Spectre de masse: m/e 416=M^+ (0,5%); m/e 356=M-60 (5%); m/e 343= M-73 (8%); m/e 283=M-60-73 (8%); m/e 43 (9%).

Analyse: $C_{25}H_{36}O_5$= 416,54

Spectre UV (éthanol): λ_{max}=240 nm; ε=6.600

43 Diacétoxy-3β,18 5α-prègnadiène-14,16 one-20

Une solution de cétone insaturée **41** (90 mg) dans du tetrachlorure de carbone (5 cm^3) est traitée comme **36** (cf. obtention de **38**). Le produit brut obtenu, en solution dans du DMF (9 cm^3), subit un traitement analogue à **37**.

On obtient une laque (84 mg) non cristallisable dans les solvants usuels et présentant en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 96:4) deux taches principales dont la plus polaire, et la plus intense, correspond à la diènone **43**.

Par chromatographie sur silice (40 fois le poids), l'élution au chlorure de méthylène permet d'isoler **43** pur (12), non cristallisé:

Spectre IR: ν(OAc) à 1.735, 1.240 et 1.030 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.650cm^{-1}; ν(C=C) à 1.530 cm^{-1}.

Spectre de RMN: (A60A, CCl_4): s à 1,01 (CH_3-19); s à 1,78 (OAc-18); s à 1,95 (OAc-3); s à 2,25 (CH_3-21); AB à 4,30 et 4,68 (J=10) (CH_2-18); m centré à 4,60 (H-3); Dd à 4,93 (J=2,5; J'=1,5)(H-15); d à 7,06 (J=2,5) (H-16).

Le signal Dd de l'hydrogène en 15 est dû aux couplages H_{15}-H_{16} et H_{15}-H_8 (couplage allylique).

Spectre UV: λ_{max}=312 nm; ε=6.500 (EtOH)

44 Diacétoxy-3β,18 oxydo-14β,15β 5α-prègnène-16 one-20

A 244 mg de la diènone **43** en solution dans du chloroforme (11 cm^3), on ajoute 196 mg d'acide paranitroperbenzoïque. La suspension est agitée une nuit à température ambiante. On filtre sur verre fritté. Le filtrat, après neutralisation par une solution aqueuse de soude à 5%, est traité de manière habituelle. On obtient un résidu pesant 260 mg, pratiquement pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 96:4). Ce produit est purifié par filtration sur "Florisil" (20 fois le poids=5 g). Les fractions,éluées au benzène, donnent 260 mg de **44** pur, non cristallisé.

α_D= +60° (réf. (32):+62° (c=0,42)

Spectre IR (laque): ν(OAc) à 1.735, 1.240 et 1.030 cm^{-1}; ν(C=O)à 1.675 cm^{-1};ν(C=C) à 1.605 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,88 (CH_3-19); s à 2,01 (6H) (OAc-3 et OAc-18); s à 2,26 (CH_3-21); d à 3,76 (J=1,5) (H-15); AB à 4,27 et 4,80 (J=11) (CH_2-18); m centré à 4,70 (H-3); m centré à 6,85 (H-16).

Spectre de masse: m/e 430=M^+ (traces); m/e 370=M-60 (traces); m/e 357=M-73 (10%); m/e 297=M-73-60 (0,5%); m/e 43 (13%).

Analyse: $C_{25}H_{34}O_6$=430,52

45 Diacétoxy-3β,18 hydroxy-14β isoprègnane-5α one-20

A une solution de l'époxy **44** (160 mg) dans de l'éthanol (17 cm^3) on ajoute 155 mg de $Pd/BaSO_4$. La suspension est agitée 24 heures sous atmosphère d'hydrogène. Le catalyseur est éliminé par filtration, et le filtrat est concentré sous pression réduite. Le résidu (155 mg) présente deux taches principales, mais d'intensité inégale, en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 96:4).

Par chromatographie sur plaque préparative (neutre, solvant de migration: CH_2Cl_2/MeOH 19:1), on isole 85 mg de **45** pur à partir de la fraction la plus polaire:

α_D=-20° (dioxanne)

Spectre IR: (CCl_4) ν(OH) à 3.500 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.740, 1.240 et 1.030 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.715 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,82 (CH_3-19); s à 2,02 (OAc-3); s à 2,06 (OAc-18); s à 2,18 (CH_3-21); AB à 4,29 et 4,54 (J=12) (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-3).

Spectre de masse: m/e 434=M^+ (traces); m/e 416=M-18 (traces); m/e 374=M-60 (15%); m/e 356=M-18-60 (0,5%); m/e 43 (3%).

Dichroïsme circulaire: λ_{max}=291 nm; $\Delta\varepsilon$ =-1,86 (c=0,88 g/l;dioxanne) (réf. (32): λ_{max}=290 nm; $\Delta\varepsilon$ =-0,98).

8 Holantogénine ou trihydroxy-3β,14β,20 oxydo-18,20ξprègnane-5α

L'acétoxy-18 isoprègnanone-20 **45** (60 mg) est hydrolysé par une solution de potasse méthanolique 0,5N à chaud. Après addition d'eau, le milieu réactionnel est extrait par du chlorure de méthylène. Le traitement habituel de la phase organique laisse un résidu (50 mg) contenant principalement **8** (32 mg) (7) et de l'anhydroholantogénine, **9** (15 mg). Ces deux produits ont été séparés par CPP (solvant de migration CH_2Cl_2/MeOH 19:1).

9 Anhydroholantogénine ou (20S) hydroxy-3β dioxydo-(18,20),(14β,20) prègnane-5α

Un autre lot d'acétoxy-18 isoprègnanone-20, **45** (50 mg) ayant subi le même traitement que précédemment conduit au même mélange de **8** et de **9** . Ce produit brut, sublimé à 190° sous 0,02 mm de Hg, donne quantitativement l'anhydroholantogénine.

46 Diacétoxy-3β,18 5α-prègnène-14 one-20

a) A partir de la N-acétyl holantosine D, **4** . 100 mg de **4** sont traités par de l'anhydride acétique (10 cm^3) en présence d'acide p.-toluènesulfonique (quelques cristaux). La solution, après agitation magnétique durant une nuit, est extraite par du chlorure de méthylène qui, après traitement habituel, laisse un résidu(90mg). Après purification le produit brut donne **46** (65 mg). Les phases aqueuses, réunies, contiennent la partie glycosidique de l'holantosine.

b) A partir de l'anhydroholantogénine, **9** . 100 mg de **9** sont traités dans les mêmes conditions que **4** (Ac_2O/TsOH). De la même façon, l'extraction par du chlorure de méthylène laisse un résidu (120 mg) qui après chromatographie sur "Florisil" fournit **46** pur (100 mg).

46 n'est pas cristallisé.

Spectre RMN: s à 0,82 (CH_3-19); s à 1,98 (OAc-18); s à 2,01 (OAc-3); s à 2,19 (CH_3-21); AB à 3,88 et 4,12 (J=11) (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-3); m étroit à 5,35 (H-15).

Dichroisme circulaire: λ_{max}=295 nm; $\Delta\varepsilon$=+ 0,83 (C=0,14 g/l; dioxanne).

39 Diacétoxy-3β,18 prègnane-5α one-20 à partir de **46**

46 (100 mg) en solution dans de l'acide acétique (15 cm^3) est hydrogené catalytiquement en présence de charbon palladié (100 mg) durant une nuit. Après filtration, puis dilution par de l'eau, l'extraction habituelle par du chlorure de méthylène laisse un résidu (95 mg) identifié à **39** .

43 Diacétoxy-3β,18 5α-prègnadiène-14,16 one-20 à partir de **46**

Une solution de **46** (200 mg) dans du tetrachlorure de carbone (10 cm^3) est irradiée par une lampe 1.000 Watts (visible) en présence de 220 mg de NBS. Après traitement et extraction identiques à **35** , le résidu obtenu (285 mg) est immédiatement dissous dans du DMF. La solution est alors agitée magnétiquement une nuit à 120°. Le milieu réactionnel, extrait de façon habituelle, laisse un résidu (185 mg) contenant principalement un produit identifié, après purification, à **43** .

chapitre III

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE LA REACTIVITE DES HEMIACETALS ET DES ACETALS 18→20 STEROIDIQUES

STABILITE DE LA DIACETOXY-3β,18 5α-PREGNANONE-20 **39** DANS DU METHANOL EN PRESENCE D'ACETATE D'ARGENT

Une solution méthanolique (5 cm^3) de **39** (55 mg) est portée à l'ébullition à reflux durant 2 heures, en présence d'acétate d'argent (50 mg). Après refroidissement, le mélange réactionnel est filtré et le filtrat concentré sous pression réduite. Le résidu (55 mg) ainsi obtenu conserve les caractéristiques physico-chimiques du produit de départ: CCM, IR, RMN.

49 Acétoxy-3β iodo-18 isoprègnane-5α one-20

L'iodo-cétone, **32**, solubilisée dans du chlorure de méthylène est agitée vigoureusement durant une heure en présence d'une solution aqueuse saturée d'acétate de sodium. La phase organique est alors recueillie et concentrée sous pression réduite.

Cristallisé du méthanol, **49** présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 126°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.735, 1.240 et 1.025 cm^{-1}; ν(CO) à 1.705cm^{-1};

Spectre RMN: s à 0,82 (CH_3-19); s à 2,01 (OAc); s à 2,15 (CH_3-21); AB à 3,08 et 3,60 (J=10) (CH_2-18); m centré à 3,30 (H-17); m centré à 4,75 (H-3).

Spectre de masse: m/e 486=M^+ (absent); m/e 360=M-I (5 %); m/e 300=M-I-60 (5 %); m/e=43 (11%).

Analyse: $C_{23}H_{35}O_3I$= 486,36.

Ce produit, mis dans les conditions de la solvolyse de l'iodocétone **32**(AcOAg/MeOH/Δ), ne subit aucune modification.

TAUTOMERIE des HEMIACETALS

OXIMATION DES ACETALS ET HEMIACETALS 18 - 20 STEROIDIQUES

50 Acétoxy-3β hydroxy-18 5α-prègnanone-20 oxime

a) A partir de l'hémiacétal **30**.

A une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine (2 g) dans du méthanol (60 cm^3) on ajoute 2 g d'acétate de sodium. La suspension est portée à l'ébullition à reflux pendant 10 minutes. Après filtration sur papier, on ajoute l'hémiacétal **30** (2 g) et porte à l'ébullition à reflux pendant 3 heures. Après refroidissement et filtration, le filtrat est concentré sous pression réduite puis précipité dans l'eau ammoniacale. Le précipité lavé et séché est recristallisé. Il donne 1,9 g de **50** dont les données physico-chimiques sont:

F = 239°-240° (MeOH); 234° (Acétone).

α_D=+43°

Spectre IR: ν(OH) à 3.200 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.735, 1.240 et 1.030 cm^{-1}; (C=N) à 1.670 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,84 (CH_3-19); s à 1,87 (CH_3-21); s à 2,00 (OAc); A_2 (allure de singulet élargi) à 3,52 (CH_2-18); m centré à 4,73 (H-3); m centré à 6,87 (NOH).

Spectre de masse: m/e 391 = M^+ (traces); m/e 373=M-18 (4%); m/e 361=M-30 (8%); m/e 360=M-31 (2,5%); m/e 359=M-32 (7%).

Analyse: $C_{23}H_{37}O_4N$= 391,53.

b) A partir de l'acétal **33**.

La même technique que celle appliquée précédemment à l'hémiacétal **30** conduit quantitativement au même oxime, **50** (CCM neutre, CH_2Cl_2/MeOH(19:1);RMN; IR).

51 Dihydroxy-3β,18 5α- prègnanone-20 oxime.

a) A partir de l'hémiacétal **30**.

Des cristaux de chlorhydrate d'hydroxylamine (100 mg) sont ajoutés à une solution alcaline (KOH méthanolique N; 25 cm^3) d'hémiacétal **30** (100 mg),(75). Le mélange réactionnel est porté à l'ébullition à reflux pendant 2,5 heures. Après refroidissement et dilution par de l'eau, **51** est extrait par du chlorure de méthylène qui est lavé à l'eau jusqu'à p_H neutre. Après concentration sous pression réduite, la phase organique laisse un résidu (95 mg) qui cristallise dans le mélange acétone/méthanol.

F = 207°

α_D= +48°

Spectre IR: ν(OH) à 3.500 cm^{-1} et de 3.000 à 3.300; ν(C=N) à 1.670 cm^{-1}.

Spectre RMN: s à 0,81 (CH_3-19); s à 1,87 (CH_3-21); A_2 (allure de singulet élargi) à 3,53 (CH_2-18); m centré à 3,65 (H-3).

Spectre de masse: m/e 349=M^+ (traces); m/e 331=M-18 (3 %); m/e 319=M-30 (8%); m/e 317=M-32 (6%); m/e 314=M-18-17 (4,5%).

Analyse = $C_{21}H_{35}O_3N$ = 349,50

b) A partir de l'acétoxy-3β hydroxy-18 5α-prègnanone-20 oxime **50**.

Une solution de l'alcool-oxime **50** (130 mg) dans de la potasse éthanolique N (30 cm^3) est agitée magnétiquement à la température du laboratoire durant 5 heures. Après dilution par de l'eau, l'extraction habituelle laisse un résidu (105 mg) identifié à **51** (CCM, IR, RMN).

52 Hydroxy-3β oxydo-18,20 méthoxy 20ξ prègnane-5α.

L'acétal **33** traité dans les mêmes conditions que **30** (NH_2OH/KOH/Δ) conduit à **52**, produit obtenu par simple hydrolyse alcaline de **33**. Cristallisé de l'acétone, **52**, présente les données suivantes:

F = 172° (réf.(67 et 68): 174° hexane)

α_D = + 77° (réf.(67 et 68): +75°)

Spectre de RMN: s à 0,73 (CH_3-19); s à 1,33 (CH_3-21); s à 3,15 (OCH_3); AB à 3,38 et 3,63 (J=9) (CH_2-18); m centré à 3,50 (H-3).

Spectre de masse: m/e 348=M^+ (absent); m/e 333=M-15 (1%); m/e 317=M-31 (8%); m/e 274=M-31-43 (8%); m/e 259=M-31-43-15 (2,5%).

Analyse: $C_{22}H_{36}O_3$ = 348,51

REACTIVITE en MILIEU BASIQUE

REDUCTION DE WOLFF-KISHNER

53 Oxydo-18,20 hydroxy-20ξ 5α-prègnanone-3

L'hémiacétal **29** (1g) est traité dans les conditions d'une oxydation selon la méthode d'OPPENAUER (69, 76, 77). Le produit brut (1,1 g) est filtré sur 30 g de "Florisil". Le produit ainsi obtenu (850 mg) est cristallisé dans de l'acétone:

F = 157° (réf. (69): 159°, éther)

α_D = +101°

Spectre IR: ν(OH) à 3.500 cm^{-1}; ν(CO) à 1.710 cm^{-1}.

Spectre RMN: s à 0,96 (CH_3-19); s à 1,48 (CH_3-21); s élargi à 3,67 (CH_2-18).

54 Hydroxy-18 prègnane-5α

A une solution de potasse (2,5 g) dans de l'éthylène-glycol (25 cm^3), on ajoute l'hémiacétal **53** (480 mg) et de l'hydrate d'hydrazine (8 cm^3). Le mélange est porté à l'ébullition 30 mn, puis distillé durant 1 heure afin d'éliminer l'eau. La solution est portée à nouveau à l'ébullition à reflux (3 h). Après refroidissement on dilue par de l'eau, extrait par du chlorure de méthylène (technique habituelle) et obtient 250 mg d'un résidu. La CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 19:1) révèle la présence d'un produit principal peu polaire. Le spectre IR du produit brut ne présente plus de bande carbonyle.

Par chromatographie sur silice (40 fois le poids), on isole des fractions éluées par le chlorure de méthylène, 180 mg de produit pur **54** qui cristallise de l'acétone.

F = 115° (réf. (78): 117°)

α_D = +21° (réf. (78): +23°)

Spectre IR: ν(OH) à 3.400 cm^{-1}

Spectre de RMN: s à 0,78 (CH_3-19); AB à 3,46 et 3,69 (J=11) (CH_2-18).

Spectre de masse: m/e 304=M^+ (traces); m/e 273=M-31 (14%).

55 Acétoxy-18 prègnane-5α

Une solution de **54** (120 mg) dans un mélange d'anhydride acétique (2 cm^3) et de pyridine (2 cm^3) est agitée une nuit à température ambiante. Après dilution par de l'eau et extraction habituelle par de l'éther, on obtient 133 mg d'un produit pur en CCM (neutre CH_2Cl_2/MeOH 19:1) non cristallisable dans les solvants usuels:

Spectre IR: ν(OAc) à 1.740, 1.235 et 1.035 cm^{-1}

Spectre de RMN: s à 0,75 (CH_3-19); s à 2,01 (OAc-18); AB à 3,83 et 4,10 (J=12) (CH_2-18).

Spectre de masse: m/e 346=M^+ (traces); m/e 304=M-42 (traces); m/e 280=M-60 (2%); m/e 273=M-CH_2OAc (15%).

REACTIVITE en MILIEU ACIDE

56 Acétoxy-3β oxydo-18,(20S) prègnane-5α

a) Par hydrogènation catalytique de l'hémiacétal **30**.

L'hémiacétal **30** (250 mg) en solution dans l'acide acétique (20 cm^3) est agité en présence d'oxyde de platine (100 mg) sous atmosphère d'hydrogène. Après 4 heures, le catalyseur est éliminé par filtration et la solution acétique après dilution par de l'eau est extraite par du chlorure de méthylène. La phase organique est lavée à l'eau ammoniacale, à l'eau, séchée, évaporée sous pression réduite. On obtient 210 mg d'oxydo-18,(20S) **56** pur en CCM et en RMN. Par cristallisation dans l'acétone, on isole un premier jet de 115 mg (F=145°). Les eaux-mères pures en CCM et contrôlées par RMN sont constituées également par de l'oxydo-18,(20S) **56**.

Après recristallisation de **56** dans l'acétone:

F = 146,5°

α_D= +25°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.730, 1.230 et 1.020 cm^{-1}

Spectre de RMN: s à 0,77 (CH_3-19); d à 1,20 (J=6) (CH_3-21); s à 2,00 (OAc); AB à 3,38 et 3,69 (J=9) (CH_2-18); Qd à 3,98 ($J_{H-20,\ CH_3-21}$=6; $J'_{H-20,H-17}$=3,5) (H-20); m centré à 4,70 (H-3).

Analyse: $C_{23}H_{36}O_3$ = 360,52

b) Par hydrogènation catalytique de l'acétal **33**.

L'acétal, **33**, traité dans les mêmes conditions que **30** (H_2/PtO_2/AcOH) conduit également à l'oxolanne **56** et, ce, avec un rendement identique.

REDUCTION PAR L'ALUMINOHYDRURE DE LITHIUM DE L'HYDROXY-18 5α-PREGNANONE-20 OXIME

A de l'alcool oxime (100 mg), en solution dans du THF anhydre (15 cm^3), sont ajoutés en plusieurs fois 250 mg d'aluminohydrure de lithium. Après 3 heures de reflux, le mélange réactionnel est refroidi et l'excès de réactif est détruit par addition ménagée d'un solution saturée de sulfate de sodium.

L'extraction par du chlorure de méthylène permet d'obtenir un résidu (90 mg) présentant deux taches en CCM qui peuvent être séparés par chromatographie sur gel de Silice.

57a Hydroxy-18 amino-(20R) prégnane-5α

F = 198°-199° (méthanol)

α_D= -15°

Spectres de masse et de RMN identiques à ceux de la littérature (79).

Analyse: $C_{21}H_{37}ON$ = 319,51

57b Hydroxy-18 amino-(20S) prègnane-5α

F = 179° (méthanol)

α_D = +41

Spectre de RMN identique à celui de la littérature(79).

HYDROGENATION CATALYTIQUE DE L'ACETOXY-3β HYDROXY-18 5α-PREGNANONE -20 OXIME, **50**.

a) Une solution d'alcool-oxime (1 g) dans de l'acide acétique (40 cm^3), est immédiatement agitée sous atmosphère d'hydrogène, en présence d'oxyde de platine (300 mg) durant une nuit.

Après filtration, le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite jusqu'à un volume de 10 cm^3, alcalinisé par de la soude, puis par de l'ammoniaque. L'extraction par le chlorure de méthylène laisse, après traitement habituel, un résidu (1 g) présentant en CCM (alcaline, CH_2Cl_2/MeOH 9:1) 3 taches.

Par chromatographie sur alumine (30 fois le poids), les fractions éluées au benzène donnent, après évaporation du solvant, 150 mg d'oxydo-18,(20S) **56**.

L'élution au chlorure de méthylène pur donne le mélange des alcools-amines (20R) et (20S), **57c** et **57d** (820 mg).

Ces dernières fractions sont rechromatographiées sur silice (CC4,100/200 Mesh). L'élution par le mélange CH_2Cl_2/MeOH (9:1), donne l'hydroxy-18 amino-(20S) prègnane **57d** et, par le mélange CH_2Cl_2/MeOH (1:1), l'hydroxy-18 amino-(20R) prègnane **57c**.
Ces procuits,non cristallisables dans les solvants usuels, présentent en RMN les signaux suivants:

	CH_3-19	CH_3-21	OAc	CH_2-18
57c (20R)	s à 0,83	d à 1,15 (J=6,5)	s à 2,00	AB à 3,40 et 3,65 (J=11)
57d (20S)	s à 0,83	d à 1,15 (J=6,5)	s à 2,00	s à 3,45

b) Une solution d'alcool-oxime, **50** (1 g) dans de l'acide acétique (40 cm^3) est agitée magnétiquement durant 24 heures. Elle est alors placée sous atmosphère d'hydrogène en présence de platine d'Adams (300 mg) pendant une nuit. Après une extraction identique à la précédente, on obtient un résidu (900 mg) révélant en CCM la présence de trois produits dont le principal, après isolement (700 mg) est identifié à l'acétoxy-3β oxydo-18, (20S) **56**.

Les deux autres produits plus polaires (100 mg) correspondent aux alcool-amides (20R) et (20S) **57c** et **57d**.

c) Une solution d'alcool-oxime (100 mg) dans le mélange AcOH/HCl (9:1) (10 cm^3) est hydrogènée en présence de platine d'Adams (50 mg). Après une nuit, l'extraction habituelle fournit quantitativement un produit identifié à l'oxolanne **56**.

REDUCTION DE L'ALCOOL-OXIME **50** PAR LE ZINC EN MILIEU ACETIQUE

Une solution d'alcool-oxime (80 mg) **50** dans de l'acide acétique (10 cm^3) est portée à l'ébullition à reflux durant 4 heures en présence de zinc (1,5 g). Après filtration, le milieu réactionnel est alcalinisé, puis extrait par du chlorure de méthylène. Le traitement habituel laisse un résidu (70 mg) constitué d'acétoxy-3β oxydo-18, (20S) **56**.

PREPARATION DE L'ACETAL **33** A PARTIR DE L'ALCOOL-OXIME **50**

Une solution méthanolique (40 cm^3) d'alcool-oxime (100 mg) est concentrée, après addition d'une goutte d'acide chlorhydrique pur, par chauffage sous pression réduite. Ce traitement répété 5 fois fournit quantitativement l'acétoxy-3β oxydo-18,20 méthoxy-20 prègnane-5α **33**.

OBTENTION DU DIACETOXY-3β, 18 5α-PREGNANONE-20 **39** A PARTIR DE L'ALCOOL-OXIME **50**

58 Diacétoxy 3β,18 5α-prègnanone-20 O-acétyloxime

L'alcool-oxime **50** (1,87 g), acétylé par un mélange d'anhydride acétique (15 cm^3) et de pyridine (15 cm^3) sous agitation une nuit à température ambiante, donne 2,1 g de **58** qui cristallise dans l'hexane.

F - 143°

α_D = +22°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.730, 1.240 et 1.025 cm^{-1}; ν(C=N) à 1.635 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,81 (CH_3-19); s à 1,92 (CH_3-21); s à 1,99 (6H) (OAc-3β,18); s 2,15 (=NOAc); AB à 3,87 et 4,16 (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-3).

Spectre de masse: m/e 475=M^+ (0,2%) m/e 460=M-15 (0,2%) m/e 433=M-42 (o,2%) m/e 432=M-15-28 (0,2%) m/e 415=M-60 (1 %); m/e 373=M-42-60 (1 %); m/e 359=M-42-74 (1,5%); m/e 355=M-120 (2 %).

Analyse: $C_{27}H_{41}O_6N$ = 475,61

59 Diacétoxy 3β,18 5α-prègnanone-20 oxime

A une solution d'acétyloxime **58** (650 mg) dans du méthanol (20 cm^3) on ajoute 20 cm^3 d'une solution aqueuse de carbonate de sodium. On agite 1 heure à la température ambiante. Après dilution par de l'eau, le mélange réactionnel est extrait par du chlorure

de méthylène selon la technique habituelle. On obtient un résidu (600 mg) qui cristallise dans l'hexane (500 mg).

F = 200°C

α_D = +8°

Spectre IR: ν(OH) de 3.200 à 3.500 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.730, 1.260 et 1.025 cm^{-1}; ν(C=N) à 1.695 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,82 (CH_3-19); s à 1,89 (CH_3-21); s à 2,00 (6H) (OAc-3),18; A_2 à 3,97 (CH_2-18); m centré à 4,60 (H-3).

Spectre de masse: m/e 433=M (traces); m/e 373=M-60(31%); m/e 360=M-73 (38%); m/e 359=M-74(100%);m/e 356=M-17 (53%);m/e 344=M-74-15 (12%). % par rapport au pic de base.

Analyse: $C_{25}H_{39}O_5N$= 433,57

Diacétoxy 3β,18 5α-prègnanone-20 **39** à partir du diacétoxy 3β,18 5α-prègnanone-20 oxime **59**

A l'oxime **59** (130 mg) dissous dans un mélange de dioxanne (3 cm^3) et d'eau acétique (2,5 cm^3) on ajoute 400 mg d'acétate d'ammonium. La solution est agitée sous atmosphère d'azote et le trichlorure de titane (0,7 cm^3) ajouté progressivement. Après 2 heures, le milieu réactionnel est dilué par de l'éther et par une solution saturée de chlorure de sodium. Après alcalinisation par une solution aqueuse bicarbonatée, la phase éthérée est traitée de manière habituelle. Le produit brut (110 mg) est pur en CCM (neutre CH_2Cl_2/MeOH:1). Après recristallisation dans l'hexane:

F = 110°

Les spectres IR et de RMN sont superposables à ceux de **39**.

ACTION DE L'ACIDE AZOTHYDRIQUE SUR L'ACETAL

L'acétal **33** (4 g) est dissous, en présence d'éthérate de trifluorure de bore (4 cm^3), dans une solution benzènique d'acide azothydrique, préparé extemporanément (90 cm^3). La solution est agitée une nuit à température ambiante, puis extraite par du benzène. La phase organique, alcalinisée par de l'eau ammoniacale, laisse, après traitement habituel, un résidu (4 g).

61 (Méthyl-2' H-4'α dihydro-5',6' oxazino-1',3')-d-17,13 acétoxy-3β nor-18 androstane-5α

La cristallisation de ce résidu dans l'acétone donne 1,6 g de **61**:

F = 144°

α_D = -7°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.730, 1.240 et 1.025 cm^{-1}; ν(C=N) à 1.670cm^{-1}

Spectre de RMN: s à 0,82 (CH_3-19); s élargi à 1,90 ($C=CH_3$); s à 2,00 (OAc-3); m centré à 3,10 (H-17); ABX à:A à 3,64 (J=11) et B à 4,02 (J=11, J'=2,5) (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-3).

Spectre de masse: m/e 373=M^+ (4 %); m/e 358=M-15(0,5%); m/e 331=M-42(0,5%); m/e 314=M-59(1,5%); m/e 302=M-CH_3-CH-CHOH (1 %); m/e 254=M-59-60 (1 %); m/e 239=M-59-60-15 (1 %).

Analyse: $C_{23}H_{35}O_3N$ = 373,52

62 Acétoxy-3β hydroxy-18 acétamido-17β androstane-5α

Les eaux-mères (2,4 g) sont chromatographiées sur silice (100 g). L'élution par du chlorure de méthylène laisse, après concentration, un produit (385 mg) **62**, pur en CCM (alcaline, CH_2Cl_2/MeOH 19:1), qui cristallisé de l'acétone présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 225°

α_D = +17°

Spectre IR: ν (OH et NH) à 3.350 et 3.380 cm^{-1}; ν (N-Ac) à 1.650 et 1.520 cm^{-1}; ν (OAc) à 1.740, 1.265 et 1.040 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,82 (CH_3-19); s à 1,93 (NAc); s à 2,00 (OAc); m centré à 3,65 (H-17); m étroit à 3,80 (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-3); m allure de doublet à 7,60 (J=7) (NH).

Spectre de masse: m/e 391=M^+ (2%); m/e 373=M-18 (1%); m/e 360=M-31 (1%); m/e 331=M-60 (1%); m/e 314 (3,5%); m/e 302 (4,5%).

63 (Méthyl-2' H-4'α tetrahydroxazino-1',3')-d-17,13 acétoxy-3β nor-18 androstane-5α

La dihydroxazine **61** (300 mg) en solution dans de l'éthanol (25 cm^3) est hydrogènée en présence de catalyseur (PtO_2, 150 mg) durant 4 heures. Après filtration, et évaporation sous pression réduite, le résidu obtenu (300 mg), **63** , pur en CCM (alcaline, CH_2Cl_2/MeOH 9:1) est cristallisé dans l'acétone:

F = 173°

α_D=-13°

Spectre IR: ν (OAc) à 1.740, 1.250 et 1.030 cm^{-1};

Spectre de RMN: s à 0,79 (CH_3-19; d à 1,24 (J=5,5) (CH-CH_3); s à 2,00 (OAc); m centré à 2,80 (H-17); ABX à 3,42 et 3,86 (J=11, J'=1,5) (CH_2-18); q à 4,39 (J=5,5) (CH-CH_3); m centré à 4,65 (H-3).

Spectre de masse: m/e 375=M^+ (2%); m/e 374=M-1 (4%); m/e 360=M-15 (30%); m/e 345=M-16-15 (8%); m/e 315=M-60 (4%); m/e 302 (2%).

Analyse: $C_{23}H_{37}O_3N$= 375,53

64 (Méthyl-2'H-4'α dihydro-5'6' oxazino-1',3')-d-17,13 hydroxy-3β nor-18 androstane-5α.

a) Par saponification de **61**

Une solution de **61** (300 mg) dans de la soude éthanolique N(10 cm^3) est agitée mécaniquement à la température ambiante durant un nuit. Après addition d'eau, l'extraction par du chlorure de méthylène laisse, après traitement habituel, un résidu (270 mg) qui, cristallisé de l'acétone/méthanol, donne **64** :

F = 235°

α_D=-8°

Spectre IR: ν(OH) à 3.320 cm^{-1}; ν(C=N) à 1.665 cm^{-1}.
Spectre de RMN: s à 0,80 (CH_3-19); s à 1,90 (N=C-CH_3); ABX à 3,60 (J=11, J'=0) et 4,00 (J=11, J'=2) (CH_2-18); m centré à 3,55 (H-3); m centré à 3,00 (H-17).

Spectre de masse: m/e 331=M^+ (2%); m/e 272=M-59 (3%).

Analyse: $C_{21}H_{33}O_2N$= 331,48.

b) Par hydrolyse acide de **61**

Une solution de **61** (240 mg) dans du méthanol aqueux chlorhydrique (20:3:2) (25 cm^3) est portée à l'ébullition à reflux durant 3 heures. Après refroidissement, le milieu réactionnel est alcalinisé par de l'eau ammoniacale, puis extrait par du chlorure de méthylène. Le traitement habituel laisse un résidu (211 mg) qui présente deux taches de mêmes intensité en CCM (alcaline, CH_2Cl_2/MeOH, 9:1). Le produit le plus polaire est identifié à **64**, l'autre, correspond au produit de départ **61**.

65 Dihydroxy-3β,18 éthylamino-17β androstane-5α.

a) Par réduction de **64**

A une solution méthanolique (5 cm^3) de la dihydro-oxazine **64** (100 mg) est ajouté en 3 heures, par petites quantités et à intervalles de temps réguliers, du borohydrure de sodium (400 mg). (L'importance de cette quantité est dûe à la destruction du borohydrure qui doit être renouvelé à cause de la lenteur de la réaction).

Après 7 heures d'agitation, l'extraction, par du chlorure de méthylène, laisse, après traitement habituel, un résidu **65** (93 mg).

Le produit est purifié par CPP (solvant de migration: CH_2Cl_2/MeOH 9:1) et cristallise dans l'acétone:

F = 184°

α_D= +22

Spectre de RMN: s à 0,80 (CH_3-19); t à 1,04 (J=6,5)($\underline{CH_3}$-CH_2); m centré à 2,45 (H-17); q à 2,63 (J=6,5) ($\underline{CH_2}$-CH_3); s élargi à 3,66 (CH_2-18); m centré à 3,60 (H-3).

Spectre de masse: m/e 335=M^+(4,5%); m/e 320=M-15 (1%); m/e 317=M-18 (4%); m/e 302=M-18-15 (2%).

Analyse: $C_{21}H_{37}O_2N$= 335,51.

b) Par réduction de **61** suivie d'une hydrolyse alcaline.

La dihydro-oxazine **61** (100 mg) est traitée comme précédemment (réduction de **64** par $NaBH_4$). Après extraction (CH_2Cl_2), le résidu (80 mg) révèle en CCM et en RMN la présence non négligeable du produit d'hydrolyse de l'ester en position 3, **65** . Cette hydrolyse est complètée par agitation du mélange précédemment obtenu durant 3 heures dans une solution de potasse éthanolique N (7 cm^3). Après extraction (CH_2Cl_2), **65** (72 mg) est obtenu pur.

c) Par action de H_2/PtO_2/AcOH sur **61**.

La dihydro-oxazine **61** (1,2 g) en solution dans de l'acide acétique (100 cm^3), est agitée magnétiquement durant 48 heures, en présence d'oxyde de platine (450 mg), sous atmosphère d'hydrogène. L'extraction par du chlorure de méthylène, après dilution par de l'eau ammoniacale, fournit, après traitement habituel, un résidu (1,1 g) qui, cristallisé de l'acétone, est identifié à **65**.

OBTENTION DE L'ACETOXY-3β HYDROXY-18 ACETAMIDO-17β ANDROSTANE **62** A PARTIR DE **50**.

L'alcool-oxime **50** (500 mg) en solution dans de la pyridine (5 cm^3) est agitée magnétiquement 2 heures à 0°C, puis 2 heures à température ambiante en présence de chlorure de tosyle (600 mg). Le mélange réactionnel est alors dilué par de l'eau, puis extrait par du chlorure de méthylène. Le traitement habituel laisse un résidu (773 mg) contenant principalement la tosyl-oxime **66**. Par chromatographie sur alumine (31 g), l'élution par le mélange CH_2Cl_2/MeOH (99:1) donne 340 mg d'un produit identifié à l'hydroxy-amide **62** par ses données physiques (F, α_D) et spectrales (IR, RMN).

ACTION DE L'ACIDE AZOTHYDRIQUE EN PRESENCE D'ACIDE BORIQUE SUR L'ACETAL **33**.

60 Acétoxy-3β oxydo-18,20 azido-20ξ prègnane-5α.

L'acétal **33** (1 g), en solution benzènique d'acide azothydrique (34 cm^3) et en présence d'acide borique (200 mg) est agité magnétiquement à température ambiante durant 48 heures.

Le milieu réactionnel est alcalinisé par de l'eau ammoniacale, et dilué par le mélange benzène/éther. La phase organique, concentrée sous pression réduite, laisse un résidu (1 g) qui cristallise dans l'acétone.

F = 162-163°

α_D = +161°

Spectre IR: $\nu(N_3)$ à 2.100 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.735, 1.245 et 1.030 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,76 (CH_3-19); s à 1,56 (CH_3-21); s à 2,02 (OAc); s élargi à 3,70 (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-3).

Analyse: $C_{23}H_{35}O_3N_3$ = 401,51.

CORRELATION ENTRE **61** ET **62**.

67 Diacétoxy-3β,18 acétamido-17β androstane-5α.

a) A partir de la dihydro-oxazine **61**.

Un solution de dihydro-oxazine **61** (150 mg) dans de l'anhydride acétique (2 cm^3) et de la pyridine (2 cm^3), est agitée magnétiquement pendant 48 heures. Après addition d'eau, le milieu réactionnel est acidifié (HCl 0,5N) puis extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique, lavée par de l'eau ammoniacale et après traitement habituel, laisse un résidu (146 mg) présentant en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 19:1) un produit principal. Une cristallisation dans l'éther donne 100 mg de **67** pur:

F = 165°

α_D = -18,5°

Spectre de RMN: s à 0,83 (CH_3-19); s à 1,93 (NAc); s 2,00 (OAc); m centré à 3,90 (H-17); AB à 4,03 et 4,36 (J=12) (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-3); m allure de doublet à 6,08 (J=8) (NH).

Analyse: $C_{25}H_{39}O_5N$ = 433,57

b) A partir de l'hydroxy-amide **62**.

L'hydroxy-amide **62** (60 mg) est traité comme précédemment, par de l'anhydride acétique (2 cm^3) dans de la pyridine (2 cm^3) et donne, après extraction au chlorure de méthylène, 58 mg de **67** identifié par CCM et par ses spectres IR et de RMN.

PREPARATION DE L'ANHYDRO-DIMERE EN POSITION 18

60 g de tetracétate de plomb et 10 g de carbonate de calcium sont mis en suspension dans du cyclohexane (1 litre). Après ébullition à reflux durant 15 minutes, la suspension est refroidie, puis additionnée d'hydroxy-(20R) stéroïde (10 g), préalablement dissous dans du cyclohexane (100 cm^3), et d'iode (8 g). Le mélange réactionnel est chauffée à l'ébullition à reflux durant 90 minutes par irradiation avec une lampe ordinaire. Après refroidissement dans un bain d'eau et de glace, la suspension est filtréesur verre fritté et le précipité lavé par du cyclohexane (50 cm^3). Le filtrat est lavé successivement par une solution aqueuse de thiosulfate de sodium à 10%, par de l'eau, puis est concentré sous pression réduite jusqu'à un volume d'environ 50 cm^3. Cette masse de consistance sirupeuse est diluée par de l'acétone (50 cm^3) et acidifiée par 3 gouttes d'acide acétique. Cette dernière opération est renouvelée 3 fois. On obtient un résidu ($\simeq$ 6 g) qui, après purification, fournit l'anhydro-dimère ($\simeq$ 5 g).

68a Oxy-18ξ,18'ξ bis-(oxydo-18,(20R) prègnane-5α)

Ce produit obtenu à partir de **80** cristallise de l'acétone avec un rendement de 65%.

F > 250°

α_D = +66°

Spectre IR: absence de bandes OH.

Spectre de RMN: s à 0,81 (CH_3-19); d à 1,26 (J=6,5) (CH_3-21); m centré à 3,90 (H-20); s à 5,20 (H-18).

Spectre de masse: m/e 618=M^+ (absent); m/e 315 (3%); m/e 302 (5%); m/e 301 (22%).

Analyse: $C_{42}H_{66}O_3$ = 618,15.

68b Oxy-18ξ,18'ξ bis-(acétoxy-3β oxydo-18,(20R))prègnane-5α

Ce produit obtenu à partir de **22** cristallise de l'acétone avec un rendement de 60%.

F = 334°-346° (17)

α_D= +45° (réf. (17):+47°)

Spectre IR: ν(OAc) à 1.730, 1.240 et 1.030 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,85 (CH_3-19), d à 1,27 (J=6,5) (CH_3-21); s à 2,01 (OAc); m 3,90,(H-20); m à 4,65 (H-3); s à 5,19 (H-18).

70a Méthoxy-18ξ oxydo-18,(20R) prègnane-5α

L'anhydro-dimère (600 mg) est chauffé à l'ébullition à reflux dans le mélange $CHCl_3$/MeOH chlorhydrique à 1% (13:7) (80 cm^3). Au bout de 2 heures, la solution est concentrée jusqu'à un volume de 30 cm^3, puis extraite par du chlorure de méthylène. Après alcalinisation (eau ammoniacale à 10%), la phase organique est lavée à l'eau et le solvant évaporé sous pression réduite. On obtient un résidu (600 mg) présentant 2 taches en CCM. Les deux épimères en 18 sont séparés par chromatographie sur silice (24 g).
Le produit le moins polaire (290 g), élué par du benzène, cristallise de l'acétone:

F = 104°-105°

α_D= +63°

Spectre de RMN: s à 0,76 (CH_3-19); d à 1,24 (J=6,5) (CH_3-21); s à 3,27 (OCH_3-18); m centré à 3,86 (H-20); s à 4,65 (H-18).

Analyse: $C_{22}H_{36}O_2$ = 332,51.

Le produit le plus polaire (140 mg), élué par du chlorure de méthylène, cristallise du chloroforme:

F = 89°

α_D= -24°

Spectre de RMN: s à 0,74 (CH_3-19); d à 1,24 (J=6,5) (CH_3-21); s à 3,34 (OCH_3-18); Qd à 3,94 (J=6,5; J'=1,5) (H-20); s à 4,54 (H-18).

70b Acétoxy-3β méthoxy-18ξ oxydo-18,(20R) prègnane-5α

Le traitement précédent appliqué à l'anhydro-dimère **68**b conduit au mélange des acétals méthyliques en 18, **70**b.

Le spectre de RMN du produit brut présente les signaux suivants:

s à 0,78 et 0,80 dans le rapport (1:2)(CH_3-19); d à 1,25 (J=6,5) (CH_3-21); s à 2,00 (OAc); s à 3,27 et 3,34 dans le rapport (2:1) (OCH_3-18); m centré à 3,80 (H-20); s à 4,47 et 4,60 (rapport 1:2) (H-18); m centré à 4,60 (H-3).

71 Acétoxy-3β oxydo-18,(20R) prègnane-5α

L'anhydro-dimère **68**b(200 mg) est solubilisé dans du chlorure de méthylène (10 cm^3). On ajoute ensuite de l'acide acétique (35 cm^3) et du platine d'ADAMS (150 mg); il se forme un léger précipité qui est agité magnétiquement durant 48 heures sous atmosphère d'hydrogène. L'extraction habituelle par du chlorure de méthylène conduit à l'oxolanne-(20R) **71** (180 mg) qui cristallise de l'acétone:

F = 145°

α_D=-8°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.730, 1.235 et 1.030 cm^{-1};

Spectre de RMN: s à 0,79 (CH_3-19); d à 1,22 (J=6) (CH_3-21); s à 2,00 (OAc); AB à 3,42 et 3,72 (J=9) (CH_2-18); m masqué par le CH_2-18 (H-20); m centré à 4,70 (H-3).

Analyse: $C_{23}H_{36}O_3$ = 360,52

De la même façon, l'oxydo-18, (20R) prègnane-5α a été obtenu suivant les quantités expérimentales:

anhydro-dimère **68**a (150 mg), PtO_2 (100 mg), AcOH (25 cm^3), CH_2Cl_2 (3 cm^3). Le produit brut (140 mg) donne en une cristallisation

dans de l'acétone, **71a** qui présente les caractéristiques suivantes:

F = 94°

Spectre de RMN: s à 0,73 (CH_3-19); d à 1,20 (J=6) (CH_3-21); AB à 3,36 et 3,67 (J=9) (CH_2-18); m masqué par le CH_2-18 (H-20).

Spectre de masse: m/e 302=M^+ (0,5%); m/e 287=M-15 (18%).

Analyse: $C_{21}H_{35}O$ = 317,50

Préparation de **24** à partir de l'anhydro-dimère **68b**

L'anhydro-dimère **68b** (180 mg) en solution dans de l'acide acétique (35 cm^3) et de l'eau (2 cm^3) est agité une nuit à 60° en présence d'oxyde chromique (95 mg). Le milieu réactionnel est ensuite dilué par de l'eau et extrait par du benzène. Le traitement habituel laisse un résidu de 150 mg, pratiquement pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH (49:1)), identifié à **24**.

La même opération, effectuée à partir de l'anhydro-dimère **68a**, conduit, avec un rendement identique, à l'hydroxy-(20R) oïque-18 (lactone 18→20) prègnane-5α (contrôles F, IR, RMN) (25,79).

72 Oxy-20ξ, 20'ξ bis-(acétoxy-3β oxydo-18,20 prègnane-5α)

Une solution d'hémiacétal **30** (280 mg) dans de l'acide acétique (15 cm^3) est chauffée sous pression réduite jusqu'à évaporation du solvant. L'acide acétique résiduel est entrainé par du méthanol. Le produit, pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 19:1), cristallise dans l'acétate d'éthyle et présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F > 250°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.725, 1.255 et 1.025 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,83 (CH_3-19); s à 1,32 (CH_3-21); s à 2,00 (OAc-3); AB à 3,53 et 3,66 (J=2,5) (CH_2-18); m centré à 4,66 (H-3).

Analyse: $C_{46}H_{70}O_7$ = 734,00

Acétoxy-3β oxydo-18,20 méthoxy-20ξ prègnane-5α **33** à partir de **72**

A une solution d'acide chlorhydrique (2 gouttes) dans du méthanol (10 cm^3) on ajoute 120 mg de **72**. La suspension est portée à l'ébullition à reflux durant 1 heure. Après refroidissement le mélange réactionnel est alcalinisé par de l'eau ammoniacale, puis extrait de manière habituelle par du chlorure de méthylène. On obtient 120 mg de produit partiellement hydrolysé en 3. Celui-ci, immédiatement acétylé à température ambiante, donne l'acétal **33** pur.

Acétoxy-3β oxydo-18,(20S) prègnane 5α **56** à partir de **72**

En solution dans de l'acide acétique (20 cm^3), **72** (100 mg) est hydrogèné catalytiquement en présence d'oxyde de platine (100 mg). Après une nuit, l'extraction fournit quantitativement **56** (RMN, analyse).

74 Dihydroxy-3β,20ξ oxydo-18,20 5α-prègnène-14

a) A partir de la N-acétyl holantosine D, **4**.

Une solution de **4** (400 mg) dans de l'acide chlorhydrique 2N par de l'acétone aqueuse àà (15 cm^3) est portée à l'ébullition à reflux durant 2 heures. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par de l'eau ammoniacale et extrait par du chlorure de méthylène. Le traitement habituel de la phase organique laisse un résidu (391 mg) qui, par chromatographie sur alumine, permet d'obtenir **74** des fractions éluées au chlorure de méthylène.

b) A partir de **10**.

Le chauffage de l'acétal méthylique **10** (200 mg) en solution dans du dioxanne aqueux (35 cm^3) acidifié par 5 gouttes d'acide

chlorhydrique, conduit quantitativement à **74**.

c) A partir du diacétoxy-3β,18 **46**.

Une solution de **46** (70 mg) dans de la potasse éthanolique N ($10cm^3$) est agitée magnétiquement durant une nuit. Après dilution par de l'eau, l'extraction habituelle par du chlorure de méthylène fournit 50 mg d'un produit pur en CCM (CH_2Cl_2/ MeOH (19:1)) qui cristallise de l'acétone.

F = 144°

α_D = +105°

Spectre IR: ν(OH) de 3.200 à 3.450 cm^{-1}; ν(C=C) à 1.655 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,81 (CH_3-19); s à 1,46 (CH_3-21); m centré à 3,65 (H-3); s élargi à 3,84 (CH_2-18); m centré à 5,10 (H-15).

Spectre de masse: m/e 332=M^+ (traces); m/e 315 =M-17 (2%); m/e 314=M-18 (8 %).

Analyse: $C_{21}H_{32}O_3$ = 332,47

75 Acétoxy-3β, anhydroholantogénine

De l'holantogénine **8** (100 mg), en solution de la pyridine (4 cm^3) est chauffée à 110° durant 3 heures en présence de l'anhydride acétique (4 cm^3). Après refroidissement, le milieu réactionnel est alcalinisé par de l'ammoniaque puis extrait par du benzène avec lavages repetés par de l'eau, sans acidification. On obtient 75 mg de résidu constitué par l'acétoxy-3β, anhydroholantogénine **75**.

75 a également été obtenu par l'acétylation pyridinée à la température du laboratoire de l'anhydroholantogénine, **9**.

Cristallisé de l'héxane, **75** présente les caractéristiques physico-chimiques identiques à celles décrites dans la littérature (7).

ACTION DE L'ACIDE p.-TOLUENE SULFONIQUE SUR L'HOLANTOGENINE **8**

De l'holantogénine **8** (40 mg) en solution dans du benzène anhydre (5 cm^3) est agité magnétiquement 24 h à la température du laboratoire en présence d'acide p.-toluène sulfonique (quelques cristaux). Après alcalinisation par de l'ammoniaque, la dilution par du benzène suivie d'une extraction permet d'obtenir 35 mg d'anhydroholantogénine, **9** pure.

chapitre IV

REACTIVITE DES IODO-18 HYDROXY-20

ET IODO-18 CETO-20 PREGNANES

76 Acétoxy-3β iodo-18 5α-prégnène-5 ol-(20R)

Ce produit est obtenu avec un rendement de 65% à partir de **21** l'acétoxy-3β 5α-prégnène-5 ol-(20R), suivant la technique déjà décrite pour **31** . Cristallisé de l'acétone **76** présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 103°

α_D = -83°

Spectre IR: ν(OAc) à 1745, 1250 et 1035 cm^{-1}; ν(OH) à 3480 et 3560 cm^{-1}.

Spectre RMN: s à 1,03 (CH_3-19); s à 1,13 (J=6)(CH_3-21); AB à 3,10 et 3,37 (J=11) (CH_2-18); m à 4,02 (H-20); m à 4,60 (H-3); m à 5,35 (H-6); s à 2,02 (OAc).

Spectre de masse: m/e 486= M^+ (absent); m/e 426=M-60 (2%); m/e 408=M-60-18 (1,5%); m/e 341=M-I-18 (4%); m/e 299=M-60-I (0,5%); m/e 281=M-I-60-18 (3%); m/e 278 (4%); m/e 265=M-IH-60-18-15 (4%).

UV (éthanol): λ_{max}=260 nm, ε=490

77 Acétoxy-3β iodo-18 prégnène-5 one-20

Il est obtenu par oxydation chromique de **76** suivant la technique décrite pour obtenir **32** .

F = 92°-93°

α_D= +25°

Spectre IR: ν(OAc) 1.745, 1.250 et 1.035 cm^{-1}; ν(C=O) 1.710 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 1,03 (CH_3-19); s à 2,25 (CH_3-21); s à 3,20 (CH_2-18); m centré à 4,60 (H-3); m à 5,36 (H-6); s à 2,02 (OAc).

Spectre de masse: m/e 484=M^+ (absent); m/e 296=M-IH-60 (4%); m/e 281=M-I-60-15 (2%); m/e 43 (9%).

Analyse: $C_{23}H_{33}O_3I$ = 484,34

UV (éthanol): λ_{max}= 262 nm, ε= 510

78 Hydroxy-3β iodo-18 prégnène-5 one-20

L'iodo-cétone **77** (130 mg) est mise en suspension dans du méthanol (18 cm^3) en présence d'acide chlorhydrique (1 cm^3) et d'eau (2 cm^3). Après une nuit d'agitation à l'obscurité et à la température du laboratoire, le milieu réactionnel est extrait par du chlorure de méthylène de façon habituelle (mais sans alcalinisation de la phase organique). On obtient un résidu (116 mg) pratiquement pur en CCM (neutre, AcONa/CH_2Cl_2/EtOH (12:12:1)). Ce produit n'est pas cristallisé et présente dans son spectre de RMN (A-60A, DMSO) les signaux suivants:

s à 0,92 (CH_3-19); s à 2,11 (CH_3-21); m centré à 3,20(H-3); AB à 3,35 et 3,58 (J=6,5) (CH_2-18); m centré à 5,25 (H-6).

79 Acétoxy-3β oxydo-18,20 méthoxy-20ξ prégnène-5α

Il est obtenu à partir de **77** suivant la même technique que celle conduisant à **33** .

F = 185°-186° (méthanol); F = 198°-200° après sublimation à 140°.

α_D= +110°

Spectre IR:ν(OAc) à 1.735, 1.245 et 1.030 cm^{-1}

Spectre de RMN: s à 0,92 (CH_3-19);s à 1,33 (CH_3-21); s à 3,15 (OCH_3); s à 2,00 (OAc); m centré à 4,55 (H-3); m centré à 5,35 (H-6); AB à 3,40 et 3,67 (J=9) (CH_2-18).

Analyse: $C_{24}H_{36}O_4$ = 388,53

81 Iodo-18 prègnane-5α ol-(20R)

Il est obtenu avec un rendement de 50% à partir de **80** , suivant une technique identique à celle conduisant à **31**.

F = 112°

α_D= -10°

Spectre IR: ν(OH) à 3.480 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,77 (CH_3-19); d à 1,13 (J=6) (CH_2-18); AB à 3,10 et 3,37 (J=11) (CH_2-18); m centré à 4,10 (H-20).

Spectre de masse: m/e 430=M^+ (absent); m/e 412=M-18 (traces); m/e 303=M-I (0,5%); m/e 285=M-I-18 (3%); m/e 284=M-IH-18 (5%); m/e 269=M-IH-18-15 (1,5%).

Analyse: $C_{21}H_{35}OI$ = 430,38

UV (éthanol): λ_{max}=260 nm; ε =650.

82 Iodo-18 prégnane-5α one-20

Il est obtenu quantitativement par oxydation chromique de **81**.

F = 100° (hexane-acétone)

α_D= -75°

Spectre IR: ν(C=O) à 1.710 cm^{-1};

Spectre de RMN: s à 0,77 (CH_3-19); s à 2,25 (CH_3-21); s à 3,20 (CH_2-18).

Analyse: $C_{21}H_{33}OI$ = 428,38.

U.V. (éthanol): λ_{max}= 260 nm; ε= 450

Dichroisme circulaire: λ_{max}= 296 nm; $\Delta\varepsilon$= +2,7 (c= 0,17 g/l; dioxanne).

83 Oxydo-18,20 hydroxy-20ξ prègnane-5α

Ce produit est issu de l'action de l'acétone aqueuse à chaud en présence d'acétate d'argent sur l'iodo-cétone **82**. (cf. obtention de **33** à partir de **32**).

Après filtration, l'extraction habituel laisse quantitativement **83** (pur en CCM) qui n'est pas purifié plus avant. Son spectre de RMN présente les signaux suivants:

s à 0,71 (CH_3-19); s à 1,47 (CH_3-21); s élargi à 3,67(CH_2-18).

84 Oxydo-18,20 méthoxy-20ξ prègnane-5α

Il est obtenu quantitativement à partir de **82** ou de **83** selon le traitement appliqué (cf. préparation de **33**).

F = 131°

α_D= +80°

Spectre de RMN: s à 0,70 (CH_3-19); s à 1,33 (CH_3-21); AB à 3,40 et 3,67 (J=9) (CH_2-18).

Spectre de masse: m/e 332=M^+ (absent); m/e 301=M-31 (3%); m/e 300=M-32 (3,5%); m/e 258=M-32-42 (3,5%); m/e 243=M-32-42-15 (3%); m/e 149 (2,5%); m/e 148 (3%).

Analyse: $C_{22}H_{36}O_2$ = 332,51.

86 Iodo-18 hydroxy-(20R) 5α-prègnanone-3

Ce produit est issu de la fonctionnalisation de **85** par la technique habituelle.

F = 112° (acétone).

α_D = +13°

Spectre IR: ν(OH) à 3.450 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.700 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 1,02 (CH_3-19); d à 1,15 (J=6) (CH_3-21); AB à 3,14 et 3,33 (J=11) (CH_2-18); m centré à 4,10 (H-20).

Analyse: $C_{21}H_{33}O_2I$ = 444,37.

87 Iodo-18 5α-prègnadione-3,20

Ce produit est obtenu quantitativement de **86** par oxydation sulfochromique. **87** pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH (49:1)) n'est pas purifié plus avant. Son spectre de RMN présente les signaux suivants:

s à 1,00 (CH_3-19); s à 2,25 (CH_3-21); s élargi à 3,18 (CH_2-18).

OBTENTION DE L'HYDROXY-18 PROGESTERONE

88 Ethylène-dioxy-3 prègnène-5 ol-(20R)

a) Première voie.

6,830 g de progestérone en solution dans du méthanol (240 cm^3) sont réduits par du borohydrure de sodium (3,4 g). Après une nuit d'agitation magnétique à la température du laboratoire, les hydroxy-3β prègnène-4 ol-(20R) et -(20S) sont précipités du milieu réactionnel par addition d'eau et de glace, recueillis sur verre fritté, lavés abondamment à l'eau puis essorés. Séché sous p. réduite, on obtient 4,8 g de précipité présentant en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 19:1) deux taches, dont la moins polaire et la plus importante (contrôle RMN) correspond à l'alcool-(20R).

L'oxydation sélective de l'alcool en position 3 est réalisée selon deux méthodes:

- méthode de FETIZON (30).

Les hydroxy-3β prègnène-4 ol-(20R) et -(20S) (632 mg=2 millimoles) sont solubilisés dans de l'acétone (100 cm^3) en présence de 11,4 g(=20 millimoles) de réactif de FETIZON (Ag_2CO_3/Célite). La suspension est portée à l'ébullition à reflux durant 1h 15, filtrée sur papier et le filtrat est concentrée sous pression réduite. Ce traitement fournit un résidu (630 mg) présentant plusieurs taches en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 9:1) dont la moins polaire correspond à la prègnène-4 ol-(20R) one-3 (RMN).

- Méthode faisant intervenir l'action sélective du DDQ (80).

Les hydroxy-3β prègnène-4 ol-(20R) et -(20S) (450 mg), en présence de DDQ (300 mg), sont agités magnétiquement durant 4 jours dans 50 cm^3 de dioxanne redistillé sur $LiAlH_4$. Après dilution par du chlorure de méthylène, le mélange réactionnel est filtré, le précipité est lavé par CH_2Cl_2 ou alcalinisé par de la soude; on lave par une solution aqueuse de sulfite de sodium, par de l'eau et on sèche. Après évaporation du solvant on obtient un résidu (400 mg) présentant en CCM une tache principale (neutre CH_2Cl_2/ MeOH 9:1) correspondant à la prègnène-4 ol-(20R) one-3.

Les lots issus de ces deux techniques sont chromatographiés sur alumine (30 fois le poids) et fournissent,par élution au mélange benzène/chlorure de méthylène (49:1), 710 mg de prègnène-4 ol-(20R) one-3.

La cétone en position 3 de ce produit (500 mg) est protégée par action de l'éthylène-glycol(15 cm^3)en présence d'acide p.-toluène sulfonique (25 mg). Cette opération s'effectue sous vide (1 mm de Hg) à 95°. Après extraction (CH_2Cl_2), on obtient 520 mg de **88** .

b) Deuxième voie

De la progestérone (15 g) est bis-dioxolannée par chauffage à 95°, sous 1 mm de Hg, dans de l'éthylène-glycol (300 cm^3) en présence d'acide p.-toluène sulfonique. Agité durant 2h30, le milieu réactionnel est alors refroidi. L'addition d'eau provoque un précipité (15 g), recueilli sur verre fritté, constitué du bis (éthylène-dioxy)-3,20 prègnène-5 :

Spectre de RMN: (T60,$CDCl_3$); s à 0,78 (CH_3-18); s à 1,02 (CH_3-19); s à 1,28 (CH_3-21); s élargi à 3,85 (8H) (éthylène dioxy-3 et-20); m centré à 5,20 (H-6).

La libération du carbonyle en position 20 est obtenu par chauffage dans de l'acétone en présence de quelques cristaux d'acide p.-toluène sulfonique. Par refroidissement, il se forme 10 g d'éthylène-dioxy-3 prègnène-5 one-20 cristallisée:

F = 183°-184°

Spectre IR: ν(C=O) à 1.710 cm^{-1}.

Spectre de RMN: (T60,$CDCl_3$); s à 0,63 (CH_3-18); s à 1,02 (CH_3-19); s à 2,10 (CH_3-21); s à 3,92 (4H) (éthylène dioxy-3); m centré à 5,30 (H-6).

Par chromatographie sur alumine (30 fois le poids) des eaux-mères, on obtient 610 mg supplémentaires de dérivé mono-dioxolanné.

L'éthylène-dioxy-3 prègnène-5 one-20 (4,25 g) en solution dans un mélange de méthanol (100 cm^3) et de chlorure de méthylène (20 cm^3) est réduit par addition progressive de borohydrure de sodium (2,1 g). Le mélange réactionnel est agité magnétiquement 1h30 à la température du laboratoire, puis dilué par de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. Le résidu ainsi obtenu (4,0 g), pratiquement pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH (9:1)), cristallise de l'acétone pour donner 3,1 g d'éthylène-dioxy-3 hydroxy-(20R) prègnène-5 **88**:

F = 217°5

α_D = -56°

Spectre de RMN: s à 0,78 (CH_3-18); s à 1,03 (CH_3-19); d à 1,14 (J=6) (CH_3-21); s à 3,93 (éthylène dioxy-3); m centré à 3,75 (H-20); m centré à 5,30 (H-6).

Spectre de masse: m/e 360=M^+ (1%); m/e 99 (79%).

Analyse: $C_{23}H_{36}O_3$ = 360,52

89 Ethylène-dioxy-3 iodo-18 hydroxy-(20R) prègnène-5

L'alcool-(20R) **88** (2,75 g) est traité selon le même protocole expérimental que celui conduisant à l'obtention de **31**. Les quantités mises en jeu sont:

- tetracétate de plomb : 12,6 g
- carbonate de calcium : 3,3 g
- iode 1,3 g
- cyclohexane : 300 cm^3

Ce traitement fournit **89** avec un rendement de 45%

F = 117°-118°

Spectre de RMN: (T60,$CDCl_3$): s à 1,02 (CH_3-19); d à 1,12 (J=6) (CH_3-21); AB à 3,05 et 3,33 (J=6) (CH_2-18); s à 1,91 (éthylène-dioxy-3); m centré à 5,33 (H-6).

Le carbonyle en position 3 est libéré par agitation de **89** (800 mg) dissous dans de l'acétone (35 cm^3) en présence de 100 mg d'acide p.-toluène sulfonique et de 5 gouttes d'eau. Cette réaction s'effectue à l'abri de la lumière et à la température ambiante durant 5 heures (contrôle par CCM neutre CH_2Cl_2/MeOH (49:1)). Le milieu réactionnel est dilué par une solution aqueuse bicarbonatée à 20% et extraite par du chlorure de méthylène. On obtient 720 mg d'iodo-18 hydroxy-(20R) prègnène-4 one-3 **89b**:

F = 132°

α_D = +88°

Spectre IR: ν(OH) à 3.415 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.660 cm^{-1}; ν(C=C) à 1.610 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 1,18 (CH_3-19); d à 1,13 (J=6) (CH_3-21);AB à 3,10 et 3,37 (J=11) (CH_2-18); m centré à 4,05 (H-20); m centré à 5,70 (H-6).

Spectre de masse: m/e 442=M^+ (absent); m/e 315=M-I (5%); m/e 314= M-IH (1,5%); m/e 297=M-I-18 (6%); m/e 296=M-IH-18 (10%).

U.V. (éthanol): λ_{max} = 244 et 283 nm; ε =17.700 et 300.

90 Iodo-18 prègnène-4 dione-3,20

A partir de l'iodo-18 hydroxy-(20R) prègnène-4 one-3 **89**b.

A de l'iodo-alcool **89** b(300 mg) en solution dans de l'acétone (15 cm^3) sont ajoutés, en 15 mn, 15 cm^3 de réactif de KILIANI. Le mélange réactionnel est agité 20 mn supplémentaires puis extrait par de l'éther. Le traitement habituel de la phase organique laisse un résidu (300 mg) qui cristallise du mélange acétone/ hexane:

F = 103°-104°

α_D = +190°

Spectre IR: ν(C=O) à 1.710 et 1.680 cm^{-1}; ν(C=C) à 1.620 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 1,18 (CH_3-19); s à 2,25 (CH_3-21); A_2 à 3,20 (CH_2-18); m centré à 5,63 (H-4).

Spectre de masse: m/e 440=M^+ (absent); m/e 313=M-I (10%); m/e 312=M-IH (14%).

91 Oxydo-18,20 hydroxy-20ξ prègnène-4 one-3

a) A partir de **90** .

L'iodo-cétone **90** est traitée de la même façon que **32** (cf. obtention de **33**). L'acétal méthylique obtenu, **92** légèrement impur, est filtré sur "Florisil" hydraté pour donner l'hémiacétal correspondant **91** , l'hydroxy-18 progestérone.

b) A partir de l'hydroxy-3β oxydo-18,20 méthoxy-20ξ prègnène-4 par la méthode d'OPPENAUER.

Les quantités, mises en jeu pour 650 mg du produit de départ, sont les suivantes:

- isopropylate d'aluminium : 650 mg
- cyclohexanone : 6 cm^3
- benzène q.s.

Par filtration sur "Florisil" (12 g), **92** donne, des fractions éluées au benzène et au chlorure de méthylène, **91** (300 mg) qui, cristallisé de l'éther présente les données physico-chimiques suivantes:

F = 174° (réf.(81): 159°-160°; réf. (82): 173°-182°; réf. (76): 164°-165°; réf. (83): 169°-176°; réf.(84): 173°-177°).

α_D = +135° (réf. (81): +159°; réf. (76, 83): +157°; réf. (84):+112°).

Spectre de RMN: s à 1,12 (CH_3-19); s à 1,48 (CH_3-21); s élargi à 3,72 (CH_2-18); s élargi à 5,75 (H-4).

71 Acétoxy-3β oxydo-18,(20R) prègnane-5α

a) Par action du DMF.

L'iodo-alcool **31** (100 mg) en solution dans du diméthyl-formamide (7 cm^3) est chauffé à 90°-100° durant 2 heures. Une extraction par le mélange benzène-éther après dilution par de l'eau et

lavages répétés donne par évaporation du solvant sous pression réduite, 75 mg d'oxydo-18,(20R)**7** brut. Celui-ci par cristallisations dans l'acétone donne un premier jet de 50 mg.

b) Par action de l'acétate d'argent.

L'iodo-alcool **31** (215 mg) dissous dans du DMF (10 cm^3) est chauffé 2 heures en présence d'acétate d'argent (250 mg). Après refroidissement, la suspension est filtrée sur papier et le filtrat extrait par du benzène. Le résidu ainsi obtenu, cristallisé de l'acétone, présente les données physico-chimiques de **71** (cf.p. 146).

93 Oxydo-18,(20R) prègnane-5α one-3

L'iodo-alcool **31** (450 mg) est porté à l'ébullition à reflux dans de la potasse éthanolique 2**N** durant 3 heures. L'extraction habituelle laisse un résidu de 265 mg constitué d'oxydo-18,(20R) prègnane-5α ol-3β, qui cristallise de l'acétone. Ce même produit a également été obtenu à partir de l'oxydo-18(20R)**71** (300 mg) par chauffage dans de la potasse éthanolique 2N (60 cm^3) laissant après extraction 265 mg présentant en RMN les signaux suivants:

s à 0,74 (CH_3-19); d à 1,22 (J=6) (CH_3-21); AB à 3,39 et 3,66 (J=9) (CH_2-18); m masqué par le CH_2-18 (H-3).

L'hydroxy-3β oxydo-18,(20R) prègnane-5α(90 mg) en solution dans l'acétone (4 cm^3) est oxydé par du réactif sulfochromique(0,2 cm^3). Après 20 mn d'agitation à la température ambiante, le milieu réactionnel est tamponné par addition d'une solution d'acétate de sodium à 30%, puis extrait par du benzène. On obtient 85 mg de produit brut cristallisé dans l'acétone:

F = 153° (réf. (55): 153°-154°)

α_D = +23° (réf. (55): +25°)

Spectre IR: ν(C=O) à 1.715 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,97 (CH_3-19); d à 1,22 (J=6) (CH_3-21); AB à 3,42 et 3,72 (J=9) (CH_2-18); m masqué par CH_2-18 (H-20).

SUBSTITUTION NUCLEOPHILE d'IODO-18 ACETOXY-20 PREGNANES

94 Iodo-18 acétoxy-(20R) prègnane-5α

Première technique:

Une solution d'iodo-alcool **81** (100 mg) dans de l'anhydride acétique (3,5 cm^3) est agitée 24 heures en présence de quelques cristaux d'acide tosylique. Le mélange réactionnel est ensuite dilué par de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. Après traitement habituel de la phase organique, le résidu obtenu (107 mg) présente en spectrométrie IR les vibrations caractéristiques des bandes esters, et son analyse qualitative confirme la présence d'iode.

Deuxième technique:

Elle est identique à celle suivie lors de la préparation du diacétoxy-3β, (20R) iodo-18 prègnane-5α **96** en utilisant les quantités suivantes:

iodo-18 5α-prègnanol-(20R) **81**	:	120 mg
anhydride acétique	:	1 cm^3
pyridine	:	1 cm^3

Le produit brut obtenu (135 mg) est identique (CCM neutre CH_2Cl_2 pur et IR) à celui issu de la première technique. Ces deux lots sont alors réunis et,cristallisés de l'acétone, laissent **94** pur dont les données physico-chimiques sont:

F = 121°

α_D = +2°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.740, 1.240 et 1.040 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,78 (CH_3-19); d à 1,20 (J=6) (CH_3-21);

s à 2,02 (OAc); AB à 3,01 et 3,31 (J=11) (CH_2-18); m centré à 4,90 (H-20).

95 Azido-18 acétoxy(20R) prègnane-5α

La technique utilisée est identique à celle suivie lors de la préparation du diacétoxy-3β,(20R) azido-18 prègnane-5α **97**. Les quantités mises en oeuvre sont:

iodo-18 acétoxy-(20R)prègnane-5α	: 70 mg
azoture de sodium	:140 mg
HMPT	: 5 cm^3

Après extraction habituelle, le résidu obtenu (62 mg) est cristallisé dans un mélange méthanol/hexane. **95** est isolé avec un rendement de 80%. Ses constantes physico-chimiques sont les suivantes:

F = 123° - 124°

α_D = +25°

Spectre IR: ν(azide) à 2.100 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.735, 1.250 et 1.050cm^{-1}

Spectre de RMN: s à 0,77 (CH_3-19); d à 1,16 (J=6) (CH_3-21); s à 2,02 (OAc); AB à 3,10 et 3,55 (J=13) (CH_2-18); m centré à 4,80 (H-20).

Spectre de masse: m/e 387=M^+ (absent); m/e 359=M-28 (1%); m/e 344=M-28-15 (2%); m/e 300 (3%); m/e 285=300-15 (1%); m/e 272 (3%); m/e 271 (6%); m/e 43 (7%).

96 Diacétoxy-3β, (20R) iodo-18 prègnane-5α

Une solution de l'iodo-alcool **31** (1,10 g) dans de l'anhydride acétique (10 cm^3) et de la pyridine (10 cm^3) est agitée magnétiquement à la température ambiante durant une nuit. On peut tiédir 5 minutes en fin de réaction. Le mélange réactionnel est alors dilué par de l'eau et extrait par du chlorure de méthylène. La phase organique est acidifiée par quelques gouttes d'acide

chlorhydrique, lavée à l'eau, alcalinisée par de l'ammoniaque puis séchée sur sulfate de sodium. Après évaporation sous pression réduite du solvant, on obtient un résidu (1,185 g) qui, cristallisé de l'hexane, présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 131,5°

α_D = -2°

Spectre IR: ν (OAc) à 1.725, 1.240 et 1.025 cm^{-1}

Spectre de RMN: (T60,$CDCl_3$); s à 0,82 (CH_3-19); d à 1,16 (J=6) (CH_3-21); s à 2,0 (6H) (OAc-3 et-20); AB à 3,01 et 3,30 (J=11) (CH_2-18); m centré à 4,80 (2H) (H-3 et H-20).

Spectre de masse: m/e 530=M^+ (absent); m/e 470=M-60 (traces); m/e 403=M-I (3%); m/e 283=M-I-60-60 (7%); m/e 43 (13%).

97 Diacétoxy-3β,(20R) azido-18 prègnane-5α

A une solution de l'iodo-diester **96** (760 mg) dans du HMPT (15 cm^3), est ajouté de l'azoture de sodium (1,4 g). Le mélange réactionnel est agité 3 heures sous atmosph. d'azote à 90°,(84).La solution est alors refroidie, additionnée d'eau et extraite par un mélange benzène/éther (1:1). La phase organique est lavée à l'eau jusqu'à p_H neutre, séchée sur sulfate de sodium et concentrée sous pression réduite. Cristallisé du méthanol, on obtient un produit, **97**, dont les données physico-chimiques sont les suivantes:

F = 132°C

α_D = +20°

Spectre IR: ν (azide) à 2.100 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.725,1.250 et 1.030 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,84 (CH_3-19); d à 1,16 (J=6) (CH_3-21); s à 2,0 (6H) (OAc-3 et -20); AB à 3,11 et 3,55 (J=13) (CH_2-18); m centré à 4,75 (6H) (H-3 et H-20).

Spectre de masse: m/e 445=M^+ (absent); m/e 417=M-28 (4%); m/e 402=M-28-15 (2,5%); m/e 358=M-28-59 (6%);m/e 357=M-28-60 (4%);

m/e 269 (2,5%); m/e 43 (8%).

98 Dihydroxy-3β,(20R) amino-18 prègnane-5α

Une solution de l'azido-diester **97**, (100 mg), dans du tetrahydrofuranne (20 cm^3) est agitée sous pression d'azote en présence d'aluminohydrure de lithium (200 mg). Le mélange est porté à l'ébullition à reflux durant 3 heures. Après refroidissement, la solution est diluée par de l'éther éthylique et l'excès d'hydrure est détruit par addition ménagée d'une solution saturée de sulfate de sodium. La suspension est séchée par addition de sulfate de sodium, puis filtrée sur verre fritté. Le filtrat concentré sous pression réduite laisse un résidu (75 mg) qui, cristallisé de l'éthanol, fournit un produit **98** présentant les données physico-chimiques suivantes:

F = 240°

Spectre IR: ν(OH et NH_2) de 3.200 à 3.500 cm^{-1}.

Spectre de RMN: (A-60A, CD_3OD); s à 0,85 (CH_3-19); d à 1,12 (J=6) (CH_3-21); AB à 2,42 et 2,85 (J=13) (CH_2-18); m centré à 3,55 (2H) (H-3 et H-20).

Spectre de masse: m/e 335=M^+ (1,5%); m/e 320=M-15 (0,5%); m/e 304=M-31 (1%); m/e 30=$CH_2\overset{+}{N}H_2$ (7%).

99 N-déméthylconan -5α ène-20(N) one-3

A une solution de l'amine-diol **98**, (160 mg), dans de l'acide acétique (5 cm^3) est ajouté par petites fractions, de l'oxyde chromique (110 mg) dans de l'eau (0,5 cm^3). Après 12 heures d'agitation magnétique, l'excès d'anhydride chromique est détruit par addition d'éthanol, puis le mélange réactionnel est alcalinisé par de l'eau ammoniacale et extrait par de l'éther. Après traitement habituel de la phase organique, l'évaporation sous pression réduite du solvant laisse un résidu (132 mg) dont les données physico-chimiques, après cristallisation de l'éthanol, sont:

F = 135° (réf. (85): 118°-122° (héxane); 137°-138° (cyclohexane).

α_D = +56° (réf. (85): +59°).

Spectre IR: ν(C=O) à 1.715 cm^{-1}; ν(C=N) à 1.650 cm^{-1}.

Spectre de RMN: (T60,$CDCl_3$) s à 1,00 (CH_3-19); t à 1,93 (J=1,5) (CH_3-21); A_2 à 3,40 (CH_2-18).

Analyse: $C_{21}H_{31}NO$ = 313,47

100 Diacétoxy-3β,(20R) acétamido-18 prègnane-5α

Une solution de l'amine-diol **98** (100 mg) dans de la pyridine (5 cm^3) et de l'anhydride acétique (6 cm^3) est agitée une nuit à la température ambiante. Le mélange est alors acidifié par de l'eau chlorhydrique et extrait par du chlorure de méthylène. Après alcalinisation par de l'eau ammoniacale, la phase organique subit le traitement habituel pour laisser un résidu (100 mg) pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH (9:1)). Cristallisé de l'acétone/hexane, **100** a les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 160°

α_D = +36°

Spectre IR: ν(NH) à 3.250 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.735, 1.240 et 1.030cm^{-1}; ν(amide) à 1.735 et 1.565.

Spectre de RMN: s à 0,88 (CH_3-19); d à 1,16 (J=6) (CH_3-21); s à 1,92 (OAc-20); s à 2,00 (OAc-3); s à 2,05 (N-Ac); m centré à 3,76 (CH_2-18); m centré à 4,80 (2H) (H-3 et H-20); m centré à 5,95 (NH).

Spectre de masse: m/e 461=M^+ (2 %); m/e 329=M-60-72 (2%); m/e 269=M-120-72 (3%); m/e 57 (9%); m/e 43 (8%).

101 Azido-18 hydroxy-(20R) prègnane-5α

L'azido-ester **95** (1,250 g) dissous dans du chlorure de méthylène (10 cm^3) est agité magnétiquement durant une nuit dans de la potasse éthanolique N. L'hydrolyse alcaline est complétée par

chauffage du milieu réactionnel à 65° pendant 30 minutes (contrôle par CCM neutre, CH_2Cl_2/MeOH (49:1)). L'extraction par du chlorure de méthylène laisse un résidu (1,1 g) qui cristallise de l'acétone (880 mg):

F = 136°5

α_D= +48°

Spectre IR: ν(OH) à 3.550 cm^{-1}; ν(azide) à 2.100 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,81 (CH_3-19); d à 1,12 (J=6) (CH_3-21); AB à 3,23 et 3,61 (J=12) (CH_2-18); m centré à 3,55 (H-20).

Spectre de masse: m/e 345=M^+; m/e 317=M-28 (0,5%); m/e 302=M-28-15 (2,5%); m/e 299=M-28-18 (2%); m/e 289=M-56 (0,5%); m/e 271=M-56-18 (3%).

Analyse: $C_{21}H_{35}ON_3$ = 345,51

102 Azido-18 5α-prègnanone-20

A une solution d'azido-alcool **101** (868 mg) dans de l'acétone (25 cm^3) est ajouté en 5 minutes du réactif de KILIANI (0,9 cm^3). Le mélange réactionnel, refroidi à l'aide d'un bain d'eau et de glace, est agité magnétiquement durant 30 minutes. Après dilution par de l'eau, l'extraction par du benzène laisse un résidu (815 mg) qui cristallise de l'acétone (660 mg):

F = 136°

α_D= +88°

Spectre de RMN: s à 0,79 (CH_3-19); s à 2,18 (CH_3-21); AB à 3,09 et 3,52 (J=12,5) (CH_2-18).

Analyse: $C_{21}H_{33}ON_3$ = 343,50

Dichroisme circulaire: λ_{max}= 293 nm; $\Delta\varepsilon$ = 3,43 (c= 0,11g/l; dioxanne).

103 Acétoxy-3β N-déméthyl N-oxydo conan-5α ène-20(N)

Une suspension de chlorhydrate d'hydroxylamine (500 mg) et d'acétate de sodium (500 mg) dans 10 cm^3 de méthanol, est chauffée à l'ébullition à reflux durant 10 minutes. Le mélange réactionnel est filtré, et le filtrat additionné à l'iodo-cétone **32** . La solution ainsi obtenue est portée à l'abullition à reflux pendant 3 heures, puis extraite par du chlorure de méthylène. Le traitement habituel de la phase organique fournit un résidu (440 mg) pur en CCM (neutre, C_6H_6/AcOEt 1:1) qui est cristallisé dans l'acétone:

F = 202°

α_D = +85°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.730, 1.240 et 1.025 cm^{-1}; ν(N→O) à 1.240cm^{-1}; ν(C=N) à 1.625 cm^{-1} (86).

Spectre de RMN: s à 0,78 (CH_3-19); s à 2,03 (6H) (OAc-3,CH_3-21); A_2 à 3,75 (CH_2-18); m centré à 4,70 (H-3).

Spectre de masse: m/e 373=M^+ (16%); m/e 357=M-16 (2%).

UV (éthanol): λ_{max} =232 nm; $\varepsilon \simeq$10.000 (87).

(réf. (88): 231 nm; ε= 9.650 et 232 nm; ε=9.100).

ACTION DE LA TOSYLHYDRAZINE SUR L'IODO-CETONE 17α-H

A de l'iodo-cétone (17α-H) **32**, (480 mg) en solution dans du méthanol anhydre (40 cm^3), on ajoute de la tosylhydrazine (165 mg) et une goutte d'acide sulfurique concentré. Le milieu réactionnel est chauffé à l'ébullition à reflux durant 3 heures, puis concentré sous pression réduite, alcalinisé par de l'eau ammoniacale, extrait par du chlorure de méthylène. Après traitement habituel, on obtient un résidu (518 mg) présentant deux taches principales en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH 19:1).

Deux techniques de séparation ont été utilisées pour isoler ces produits:

a) Un échantillon (140 mg) est purifié par CPP (solvant de migration: CH_2Cl_2/MeOH 19:1). Le produit le moins polaire correspond à **104** (40 mg). **105** (65 mg) est éluée de la bande la plus polaire.

b) Par chromatographie sur alumine (30 fois le poids) d'un échantillon de 815 mg, l'élution par le mélange C_6H_6/CH_2Cl_2 (1:1) fournit **104** (170 mg). Le mélange CH_2Cl_2/EtOH (49:1) procure 430 mg de **105**.

104 (Méthyl-3' H-4'α tetrahydro-4',5': 6',1' pyridazino)-d-17,13 androstane-5α ol-3β.

Il cristallise de l'acétone

F = 214°

Spectre IR: ν(OH) à 3.440 cm^{-1}; ν(C=N) à 1.675 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,80 (CH_3-19); s à 2,15(CH_3-21); m centré à 3,65 (H-3).

Spectre de masse: m/e 330=M^+ (absent); m/e 329=M-1 (8,5%); m/e 316 (1,5%); m/e 278 (2,5%); m/e 246 (2%).

Analyse: $C_{21}H_{34}ON_2$ = 330,50

105 (Tosyl-1' méthyl-3' H-4'α tetrahydro-4',5':6';1' pyridazino)-d-17, 13 androstane-5α ol-3β

Ce produit cristallise de l'acétone:

F = 181°-182°

α_D = +86°

Spectre IR: ν(OH) à 3.480 cm^{-1}, ν(C=N) à 1.680 cm^{-1}; ν(aromatiques) 1.630 et 1.600 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,66 (CH_3-19); s à 2,05 (CH_3-21); s à 2,38 (Ar-CH_3); m centré à 3,65 (H-3); m allure de singulet élargi à 3,75 (CH_2-18); A_2B_2 à 7,20 et 7,75 (J=8) (4 H aromatiques).

Spectre de masse: 484=M^+ (1%); m/e 329=M-Ts (15%); m/e 316 (1,5%); m/e 300 (3%); m/e 91 (15%).

Analyse: $C_{28}H_{40}O_3N_2S$ = 484,62.

REACTION DE BAEYER-VILLIGER APPLIQUEE A L'IODO-CETONE **32**

1) Préparation de l'acide trifluoroperacétique.

A une solution de chlorure de méthylène (2,5 cm^3) refroidie dans un bain d'eau salée et de glace (-5°C) est ajoutée en 30 secondes de l'eau oxygénée à 400 Vol. (1,5 cm^3) sous agitation magnétique. Après refroidissement de la solution, l'anhydride trifluoroacétique (5,5 cm^3) est additionné en 30 minutes. Le milieu réactionnel est ensuite agité 15 minutes à température ambiante.

2) Préparation de la solution tamponée d'iodo-cétone.

L'iodo-cétone **32** (500 mg) est solubilisée dans du chlorure de méthylène (20 cm^3) en présence de phosphate disodique (2,1g).

3) Réaction proprement dite.

La solution de peracide est versée progressivement sur la suspension contenant l'iodo-cétone refroidie à -5°C. Cette opération est effectuée en 1 heure sous une agitation vigoureuse. Le mélange réactionnel est abandonné à la température ambiante durant une nuit puis dilué par du chlorure de méthylène. La phase organique est neutralisée par une solution aqueuse bicarbonatée, lavée à l'eau et séchée sur sulfate de sodium. Le solvant est évaporé sous pression réduite. On obtient un résidu (440 mg) contenant trois produits (CCM neutre CH_2Cl_2 pur), isolés par CPP (solvant de migration: CH_2Cl_2/MeOH (49:1)).

106 Acétoxy-3 β hydroxy-18 oïque-20 lactone 20 → 18 nor-21 prègnane-5 α

Ce produit **106** (85 mg), le moins polaire, cristallisé du méthanol, présente les données physico-chimiques suivantes:

F = 165°C

α_D = +1°

Spectre IR: ν(lactone) à 1.780 cm^{-1}; ν (OAc) à 1.735, 1.235 et 1.030 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,76 (CH_3-19); s à 2,00 (OAc); AB à 3,88 et 4,08 (J=10) (CH_2-18); m centré à 4,63 (H-3).

Spectre de masse: m/e 360=M^+ (traces); m/e 300=M-60 (8%); m/e 285=M-60-15(3,5%); m/e 246=M-60-54(6%); m/e 188=M-60-54-58 (4%).

Analyse: $C_{22}H_{32}O_4$ = 360,48

107 Diacétoxy-3β, 17β hydroxy-18 androstane-5α

Ce produit, **107**, est obtenu de la fraction de polarité intermédiaire; cristallisé du méthanol, il présente les données physico-chimiques suivantes:

F = 183°

α_D = +18°

Spectre IR: ν(OH) à 3.560 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.750, 1.720, 1.225 et 1.040 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,84 (CH_3-19); s à 2,0 (OAc-3); s à 2,06 (OAc-17); A_2 à 3,75 (CH_2-18); m centré à 4,70 (2H) (H-3 et H-17).

Spectre de masse: m/e 392=M^+ (absent); m/e 332=M-60 (1%); m/e 302 (3%); m/e 242 (2,5%); m/e 241 (4%).

Analyse: $C_{23}H_{36}O_5$ = 392,52

108 Diacétoxy-3β,18 hydroxy-17β androstane 5α

Ce produit, obtenu de la fraction la plus polaire, n'est pas cristallisé:

Spectre IR: ν(OH) de 3.440 à 3.480; ν(OAc) à 1.730, 1.240 et 1.020 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,86 (CH_3-19); s à 2,02 (OAc-3); s à 2,10 (OAc-18); Dd à 3,76 (J=J'=7,5 (H-17); A_2 à 4,25 (CH_2-18); m centré à 4,70 (H-3).

REACTION DE BAEYER-VILLIGER APPLIQUEE A L'IODO-CETONE **82**

Le protocole suivi est identique à celui décrit précédemment (cf. réaction de BAEYER-VILLIGER appliquée à l'iodo-cétone **32**). Les quantités mises en oeuvre sont:

- iodo-18 5α-prègnanone-20 **82** : 435 mg
- anhydride trifluoroacétique : 5,5 cm^3
- eau oxygénée à 400 Vol. : 1,5 cm^3
- chlorure de méthylène : 3+20 cm^3
- phosphate disodique : 2,1 g

On obtient, après évaporation du solvant, un résidu (420 mg) qui est chromatographié sur plaque préparative (solvant de migration: CH_2Cl_2/MeOH (49:1)).

109 Hydroxy-18 oïque-20 (lactone 20 → 18) nor-21 prègnane-5α

Ce produit (100 mg), le moins polaire, cristallisé du méthanol présente les données physico-chimiques suivantes:

F = 170°-171°

α_D = +13,7°

Spectre IR: ν(lactone) à 1.780 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,72 (CH_3-19); AB à 3,90 et 4,09 (J=9) (CH_2-18).

Spectre de masse: m/e 302=M^+ (8%); m/e 287=M-15 (2%); m/e 245 (6,5%).

Analyse= $C_{20}H_{30}O_2$ = 302,44

Dichroïsme circulaire: λ_{max}= 220 nm; $\Delta\varepsilon$= 1,09 (dioxanne)

110 Acétoxy-17β hydroxy-18 androstane-5α

Ce produit **110** (75 mg) obtenu de la fraction de polarité intermédiaire, cristallisé du méthanol, présente les données physico-chimiques suivantes:

F = 145°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.740, 1.232 et 1.050 cm^{-1}; ν(OH) de 3.600 à 3.300 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,78 (CH_3-19); s à 2,05 (OAc-17); A_2 à 3,75 (CH_2-18); Dd à 4,70 (J=J'=7) (H-17).

Spectre de masse: m/e 334=M^+ (absent); m/e 316=M-18; m/e 256 =M-18-60; m/e 244 (pic de base); m/e 243.

Analyse: $C_{21}H_{34}O_3$ = 334,48

111 Hydroxy-17β acétoxy-18 androstane-5α

Ce produit **111** (100 mg), le plus polaire, cristallisé du méthanol, présente les données physico-chimiques suivantes:

F = 124°

α_D= +15° ($CHCl_3$)

Spectre IR: ν(OAc) à 1.735, 1.235 et 1.030 cm^{-1}; ν(OH) de 3.500 à 3.100 cm^{-1}.

Spectre de RMN: (A60A, $CDCl_3$); s 0,80 (CH_3-19); s à 2,06 (OAc); AB à 4,13 et 4,36 (J=12) (CH_2-18); Dd à 3,76 (J=J'=7) (H-17).

Spectre de masse: m/e 334=M^+ (absent); m/e 274=M-60 (2 %); m/e 259=M-60-15 (1 %); m/e 256=M-60-18 (2 %); m/e 241=M-60-18-15 (2%); m/e 230 (3,5%); m/e 215 (1,5%); m/e 43 (6,5%).

Analyse: $C_{21}H_{34}O_3$ = 334,48

112 Trihydroxy-3β, 17β, 18 androstane-5α

a) A partir de **107** .

Le diester **107** (500 mg) est hydrolysé par une solution éthanolique N de potasse (20 cm^3). Après une nuit sous agitation magnétique à la température du laboratoire, **112** est précipité du milieu réactionnel par addition d'eau. Le précipité est recueilli sur verre fritté, lavé plusieurs fois à l'eau jusqu'à p_H neutre puis redissous dans un mélange de chlorure de méthylene et de méthanol (1:1). L'evaporation du solvant, sous pression réduite, laisse un résidu (290 mg) qui, cristallisé du méthanol, présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 192°5

α_D = +13°

Spectre IR: ν(OH) de 3.050 à 3.600 cm^{-1}.

Spectre de RMN: (T60, CD_3OD): s à 0,83 (CH_3-19); A_2 à 3,73 (CH_2-18); m masqué par le CH_2-18 (2H) (H-3 et H-17).

Spectre de masse: m/e 308=M^+ (absent); m/e 290=M-18 (2%); m/e 272=M-18-18 (1,5%); m/e 246 (3,5%).

Analyse: $C_{19}H_{32}O_3$ = 308,45

b) A partir de **108**.

Le diester **108** (350 mg) traité dans les mêmes conditions opératoires que précédemment (**107** → **112**), permet d'obtenir 200 mg d'un produit identifié à **112** .

113 Diacétoxy-17β,18 androstane-5α

Un mélange à parties égales de **110** et de **111** (155 mg), en solution dans de la pyridine (3 cm^3), est acétylé par de l'anhydride acétique (3 cm^3). Au bout de 15 heures sous agitation magnétique, le milieu réactionnel, extrait par du chlorure de méthylène suivant la technique habituelle, laisse 155 mg de **113** pratiquement pur (CCM neutre, CH_2Cl_2/MeOH (49:1).

Spectre de RMN: (T60,$CDCl_3$); s à 0,76 (CH_3-19); 2 s à 1,97 et 2,02 (OAc-17 et OAc-18); A_2 à 4,15 (CH_2-18); Dd à 4,75 (J=J'=7) (H-17).

114 Acétoxy-18 5α-androstanone-17

L'ester-alcool **111** (50 mg) en solution dans de l'acétone (5 cm^3) est oxydé par 0,06 cm^3 de réactif de KILIANI à 0°. Après 20 mn sous agitation magnétique, le milieu réactionnel est additionné d'eau ammoniacale et extrait par du benzène. Le traitement habituel laisse un résidu (40 mg) qui n'est pas purifié plus avant:

Spectre IR: ν(OAc) à 1.750, 1.235 et 1.035 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.720cm^{-1}.

Spectre de RMN: (T60,$CDCl_3$): s à 0,77 (CH_3-19); s à 1,95 (OAc); AB à 3,97 et 4,21 (J=11) (CH_2-18).

REACTION DE BAEYER-VILLIGER APPLIQUEE A L'HEMIACETAL **30**

Le protocole expérimental est le même que celui décrit pour le traitement des iodo-cétones **32** et **82**. Les quantités mises en jeu pour 500 mg d'hémiacétal **30** sont:

- anhydride trifluoroacétique : 5,5 cm^3
- eau oxygénée à 400 Vol. : 1,5 cm^3
- chlorure de méthylène : 3+20 cm^3

Le produit brut (450 mg) obtenu après extraction, dissous dans du

chlorure de méthylène,est filtré sur alumine hydratée à 6% (20g). L'évaporation du solvant laisse un résidu (365 mg) contenant en quantités approximativement égales **106** ,**107** et **108** (contrôles par CCM et RMN).

EPIMERISATION de la CHAINE en 17 et ELIMINATION INTRAMOLECULAIRE

115 Iodo-18 5α-isoprègnanone-20

Ce produit est issu de **82** en suivant la même technique que celle appliquée à **32** pour obtenir **49** . Il cristallise de l'acétone ou de l'hexane:

F = 98° (acétone); F = 100° (hexane)

α_D = -75°

Spectre IR: ν(C=O) à 1.700 cm^{-1}

Spectre de RMN: s à 0,74 (CH_3-19); s à 2,12 (CH_3-21); AB à 3,00 et 3,50 (J=10) (CH_2-18); m centré à 3,18 (H-17).

Spectre de masse: m/e 428=M^+ (absent); m/e 302=M-I (1,5%); m/e 301=M-IH (5,5%); m/e 283 (2%); m/e 43 (7%).

Analyse: $C_{21}H_{33}OI$ = 428,38

Dichroïsme circulaire: λ_{max} = 292 nm; Δε= -2,7 (dioxanne).

EPIMERISATION DE L'AZIDO-18 ISOPREGNANONE-20 **120**

Une solution d'azido-cétone **120** (50 mg) dans 20 cm^3 de potasse éthanolique N est agitée magnétiquement durant 48 heures. Après dilution par de l'eau, l'extraction habituelle par du chlorure de méthylène laisse un résidu (45 mg) constitué de **102** (60%) et de 40% du produit de départ, **120** (contrôle par RMN).

ACTION DE LA POTASSE METHANOLIQUE SUR LES IODO-CETONES

Une solution d'iodo-cétone 17β-H (100 mg) dans de la potasse méthanolique N (10 cm^3) est agitée à température ambiante durant une heure. Le mélange réactionnel est dilué par de l'eau puis extrait par du chlorure de méthylène. On obtient quantitativement la cyclopropane-cétone.

116 Cyclopropyl-13,17β 5α-prègnanone-20

Il cristallise de l'acétone:

F = 167°

α_D = +80°

Spectre IR: ν(C=O) à 1.675 cm^{-1}

Spectre de RMN: (T60,$CDCl_3$): s à 0,74 (CH_3-19); s à 1,12 (CH_3-21).

Spectre de masse: m/e 301=MH^+ (3%); m/e 300=M^+ (13%); m/e 285=M-15 (1%); m/e 258=M-42 (0,5%); m/e 257=M-43 (2%); m/e 43 (6,5%).

Analyse: $C_{21}H_{32}O$ = 300,47

Dichroïsme circulaire: λ_{max} = 284 nm; Δε= +0,8 (dioxanne).

117 Hydroxy-3β cyclopropyl-13,17β 5α-prègnanone-20

Cristallisé de l'acétone, ce produit présente les caractéristiques suivantes:

F = 198°

α_D = +76°

Spectre IR: ν(OH) à 3.440 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.675 cm^{-1}.

Spectre de RMN: (T60,$CDCl_3$); s à 0,76 (CH_3-19); s à 2,12 (CH_3-21); m centré à 3,55 (H-3).

118 Hydroxy-20 ξ cyclopropyl-13,17 β prègnane-5 α

Une solution de cyclopropane-cétone **116** (180 mg) dans du THF (12 cm^3) est agitée magnétiquement durant 1h30 en présence d'alumino-hydrure de lithium (120 mg). L'extraction habituelle par du chlorure de méthylène laisse un résidu de 170 mg présentant deux taches en CCM (neutre, CH_2Cl_2). Les deux alcools (20R) et (20S), **118**, sont séparés par chromatographie sur alumine (12 g).

Le produit le moins polaire est obtenue des fractions éluées par le mélange benzène/chlorure de méthylène (1:1). Il cristallise de l'acétone:

F = 117°

α_D = -16°

Spectre de RMN: (T60, $CDCl_3$); AX à -0,10 et 0,49 (J=4,5) (CH_2-cyclopropanique); s à ,075 (CH_3-19); d à 1,22 (J=6) (CH_3-21); q à 3,42 (J=6) (H-20).

Le second produit est élué par le chlorure de méthylène pur. Cristallisé de l'acétone, il présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 126°

α_D = -15°

Spectre de RMN: (T60, $CDCl_3$); AX à 0,00 et 0,42 (J=4,5) (CH_2-cyclopropanique); s à 0,75 (CH_3-19); s à 1,18 (J=6) (CH_3-21); q à 3,48 (H-20).

Il est à remarquer que le premier produit est le seul obtenu lorsque la réduction est effectuée par le tri-tert.-butoxy-aluminohydrure de lithium.

ESSAI DE STABILITE DE L'IODO-18 ISOPREGNANONE

1) Dans l'hexaméthylphosphorotriamide.

Une solution de **115** (80 mg)est chauffée durant 2 heures à 90°. L'extraction habituelle par le mélange benzène/éther (1:1) permet de récupérer la totalité du produit de départ, **115**.

2) Dans la potasse méthanolique.

L'iodo isoprègnanone **115** est traitée dans les mêmes conditions que celles qui avaient conduit à obtenir **116** à partir de **82** : agitation une heure dans de la potasse méthanolique. Après dilution, l'extraction par du chlorure de méthylène laisse quantitativement le produit de départ, **115**.

SUBSTITUTION NUCLEOPHILE EN 18 DANS LES IODO-CETONES 17α-H ET 17β-H

PREPARATION DES AZIDO-PREGNANONES A PARTIR DES IODO-CETONES 17α-H

De l'iodo-cétone 17α-H (100 mg), en solution dans du HMPT (5 cm^3), est chauffée sous azote, à 90°, durant 3 heures, en présence d'azoture de sodium (100 mg). Après refroidissement, le milieu réactionnel est extrait par un mélange benzène/éther (1:1). Le résidu obtenu après traitement habituel laisse l'azido-cétone avec un rendement de 55%, le reste étant constitué principalement de la cyclopropane-cétone (IR, RMN et réduction par du borohydrure de sodium + RMN).

119 Acétoxy-3β azido-18 5α-prègnanone-20

Ce produit cristallise du méthanol.

F = 175° - 176°

α_D = + 64° ($CHCl_3$)

Spectre IR: ν(azide) à 2.100 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.735, 1.250 et 1.030 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.705 cm^{-1}.

Spectre de RMN:(T60,$CDCl_3$): s à 0,83 (CH_3-19); s à 2,00 (OAc); s à 2,22 (CH_3-21); AB à 3,12 et 3,50 (J=12) (CH_2-18); m centré à 4,75 (H-3).

PREPARATION DES AZIDO-ISOPREGNANONES A PARTIR DES IODO-CETONES 17β-H

L'iodo-cétone 17β-H (80 mg) est en solution dans du HMPT (5 cm^3), est chauffée à 90° durant 3 heures en présence de 110 mg d'azoture de sodium. Après refroidissement, l'extraction par le mélange benzène/éther (1:1) laisse quantitativement l'azido-isoprègnanone.

120 Azido-18 5α-isoprègnanone-20

Ce produit cristallise du méthanol:

F = 86°

α_D = -64°

Spectre IR: ν(azide) à 2.100 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.705 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,78 (CH_3-19); s à 2,12 (CH_3-21); AB à 2,95 et 3,65 (J=12) (CH_2-18); m centré à 3,25 (H-17).

Spectre de masse: m/e 343=M^+ (traces); m/e 315=M-28 (2%); m/e 301=M-42 (4%); m/e 287=M-56 10%); m/e 285 (6%); m/e 269 (4%); m/e 43 (3%).

Analyse: $C_{21}H_{33}ON_3$ = 343,48

121 Acétoxy-3β azido-18 5α-isoprègnanone-20

Ce produit, cristallisé du méthanol, présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 152°5

α_D = -56°

Spectre IR: ν(azide) à 2.100 cm^{-1}; ν(OAc) à 1.735, 1.245 et 1.025 cm^{-1}; ν(C=O) à 1.705 cm^{-1}.

Spectre de RMN: (T60,$CDCl_3$); s à 0,83 (CH_3-19); s 2,01 (OAc); s à 2,13 (CH_3-21); AB à 2,95 et 3,62 (J=12) (CH_2-18); m centré à 3,25 (H-17); m centré à 4,65 (H-3).

Spectre de masse: m/e 401=M^+ (absent); m/e 386=M-15 (traces); m/e 373=M-28 (1%); m/e 359=M-42 (1,5%); m/e 343=M-58 (1,5%); m/e 301=M-42-58 (3%); m/e 285 (3,5%); m/e 43 (13%).

Dichroisme circulaire: λ_{max}=289 nm; $\Delta\varepsilon$=-1,9 (c=0,125 g/l;dioxanne).

REACTIONS des IODO-ISOPREGNANONES

122 Iodo-18 5α-isoprègnanone-20 oxime

A une solution de chlorhydrate d'hydroxylamine (200 mg) dans du méthanol (90 cm^3) on ajoute 200 mg d'acétate de sodium. La suspension est chauffée à l'ébullition à reflux 10 minutes, puis filtrée à chaud. Le filtrat est versé sur l'iodo-cétone **115**. La solution ainsi obtenue est portée à l'ébullition à reflux 2h30, puis diluée par de l'eau et extraite par du chlorure de méthylène selon la technique habituelle. On obtient un résidu (205 mg) pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH (9:1)) qui, cristallisé du méthanol, présente les caractéristiques physico-chimiques suivantes:

F = 172°

α_D=-32°

Spectre IR: ν (N-OH) à 3.300 cm^{-1}; ν(C=N) à 1.650 cm^{-1} (faible).

Spectre de RMN: s à 0,77 (CH_3-19); s à 1,88 (CH_3-21); AB à 3,10 et 3,58 (J=10) (CH_2-18); signal centré à 8,2 (N-OH).

Spectre de masse: m/e 443=M^+ (absent); m/e 316=M-I (24%); m/e 300=M-IH-15 (1%).

Analyse: $C_{21}H_{34}ONI$ = 443,39

123 Iodo-18 5α-isoprègnanone-20 O-tosyloxime

Un mélange d'iodo-oxime **122** (165 mg) et de chlorure de tosyle (185 mg) dans de la pyridine (8 cm^3) est agité magnétiquement une nuit à température ambiante. Le milieu réactionnel est alcalinisé par de l'eau ammoniacale, puis extrait par du chlorure de méthylène selon la technique habituelle. Le produit brut (250 mg) cristallise de l'acétone:

F = 152°

α_D= -96°

Spectre IR: ν(C=N) à 1.650 cm^{-1} (faible).

Spectre de RMN: s à 0,77 (CH_3-19); s à 1,93 (CH_3-21); s à 2,54 (Ar-CH_3); AB à 3,00 et 3,50 (J=10) (CH_2-18); A_2B_2 à 7,30 et 7,82 (J=8) (4 H aromatiques).

Spectre de masse: m/e 597=M^+ (traces)

Analyse: $C_{28}H_{40}O_3NSI$ = 597,56

124 Iodo-18 acétamido-17α androstane-5α

Après purification par distillations successives sur quinoléine, puis sur huile de lin, le chlorure de thionyle (6 cm^3) est refroidi à -5° dans un bain d'acétone et de glace. L'iodo-oxime **122** (180 mg) est ajouté et le mélange est versé avec précaution sur une solution de potasse 4N(50 cm^3) portée à 90°.Après refroidissement, le mélange réactionnel est extrait par de l'éther (4 fois 100 cm^3). La phase organique est lavée à l'eau chlorhydrique puis neutralisée par une solution aqueuse bicarbonatée. Après traitement de la phase éthérée, on obtient un résidu (170 mg) presque pur en CCM (neutre CH_2Cl_2/MeOH (9:1)) cristallisant du benzène:

F = 167°-168°

α_D= ± 1°

Spectre IR:ν (NHAc) à 3.270, 1.645 et 1.555 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,77 (CH_3-19); s à 1,93 (N-Ac); AB à 2,93 et 3,40 (J=10) (CH_2-18); Dd à 4,63 (J=J'=8) (H-17); d à 6,08 (J=8) (NH).

Spectre de masse: m/e 443=M^+ (absent); m/e 316=M-I (3%); m/e 257=M-I-CH_3CONH_2 (8%).

Analyse: $C_{21}H_{34}ONI$ = 443,39

ACTION DE LA TOSYLHYDRAZINE SUR L'IODO-ISOPREGNANONE **49**.

L'iodo cétone 17β-H **49** (1,30 g), est traitée dans les mêmes conditions que l'iodo-cétone 17α-H **32**. (cf. obtention de **104**)

Le résidu (1,48 g) présente en CCM(neutre, CH_2Cl_2/MeOH 9:1) deux taches principales.

125 Iodo-18 tosylhydrazino-20 isoprègnane-5α ol-3β

Par cristallisation dans l'acétone, on isole le produit le plus polaire, **125** (400 mg), présentant les données physico-chimiques suivantes:

F = 204°-205°

α_D=-87°

Spectre IR: ν(OH) à 3.500 cm^{-1}; ν(C=N) à 1.675 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,77 (CH_3-19); s à 1,77 (CH_3-21); s à 2,42 (Ar-CH_3); m centré à 2,80 (H-17); AB à 3,00 et 3,48 (J=10) (CH_2-18); m centré à 3,60 (H-3); A_2B_2 à 7,26 et 7,83 (J=8) (4 H aromatiques).

Spectre de masse: m/e 612=M^+ (absent); m/e 315=M-I-NTs (18%); m/e 255=M-I-NTs-60 (1,5%); m/e 91=Ar-CH_3 (5%).

Analyse: $C_{28}H_{41}O_3N_2SI$ = 612,52

126 Acétoxy-3β iodo-18 tosylhydrazino-20 isoprègnane-5α

Les eaux-mères sont chromatographiées sur "Florisil" (30 fois le poids). Des fractions éluées par le chlorure de méthylène pur, on isole 220 mg de **126**. L'élution par le mélange CH_2Cl_2/MeOH (49:1) permet d'obtenir 700 mg supplémentaires de **125** pur.

L'iodo-tosylhydrazone **126** présente dans son spectre RMN les signaux suivants:

s à 0,76 (CH_3-19); s à 1,78 (CH_3-21); s à 2,02 (OAc); s à 2,02 (OAc); s à 2,42 (Ar-$\underline{CH_3}$); m centré à 3,15 (H-17); AB à 3,00 et 3,48 (J=10) (CH_2-18); m centré à 4,65 (H-3); A_2B_2 à 7,26 et 7,83 (J=8) (4 H aromatiques).

127 Acétoxy-3β iodo-18 acétyl-tosylhydrazino-20 isoprègnane-5α

L'iodo-tosylhydrazone **125** (177 mg) est agitée durant 48 heures dans de la pyridine (1 cm^3) et de l'anhydride acétique (1 cm^3). La solution est diluée par de l'eau puis extraite par du chlorure de méthylène. On obtient un résidu brut (285 mg) qui, cristallisé de l'acétone, donne un premier jet de 127 mg. Les caractéristiques physico-chimiques de **127** sont les suivantes:

F = 166°

α_D=-88°

Spectre IR: ν(OAc) à 1.730, 1.250 et 1.030 cm^{-1}; ν(N-Ac) à 1.695cm^{-1}; ν(aromatiques) à 1.610 et 1.595 cm^{-1}.

Spectre de RMN: s à 0,83 (CH_3-19); s à 2,00 (OAc-3); s à 2,05 (NAc); s à 2,23 (CH_3-21); s à 2,45 (Ar-$\underline{CH_3}$); AB à 3,13 et 3,63 (J=10) (CH_2-18); m centré à 4,60 (H-3); A_2B_2 à 7,31 et 7,86 (J=8) (4 H aromatiques).

Spectre de masse: m/e 696=M^+ (absent); m/e 568=M-IH (2%); m/e 526=M-IH-42 (traces); m/e 466=M-IH-42-60 (traces); m/e 254 (4%); m/e 91 (10%).

Analyse: $C_{32}H_{45}O_5N_2$ SI = 696,90

130 Acétoxy-3β acétyl-tosylhydrazino-20 prègnane-5α

De l'acétyl-3β 5α-prègnanone-20, **128** (500 mg), en solution dans du méthanol anhydre (30 cm^3) acidifié par une goutte d'acide sulfurique est portée à l'ébullition à reflux pendant 3 heures en présence de tosylhydrazine (300 mg). Le milieu réactionnel est concentré sous pression réduite à un volume de 10 cm^3, puis alcalinisé par de l'eau ammoniacale (2 cm^3). L'extraction par du chlorure de méthylène laisse, après traitement habituel 500 mg de tosylhydrazone **129** (absence de bandes correspondant aux vibrations d'une cétone). Comme dans le cas des dérivés iodés, il y a eu désacétylation partielle en position 3.

Le produit est donc immédiatement acétylé dans un mélange d'anhydride acétique (2,5 cm^3) et de pyridine (2,5 cm^3). Après une nuit d'agitation magnétique à la température du laboratoire, l'extraction habituelle fournit 400 mg de **130** pratiquement pur en CCM (neutre, CH_2Cl_2/MeOH (19:1)). Ce produit, non purifié plus avant, est controlé par spectrometrie:

Spectre IR: ν(OAc) à 1.735, 1.240 et 1.030 cm^{-1}; ν(N-Ac) à 1.710 cm^{-1}; ν(aromatique) à 1.620 et 1.600 cm^{-1}.

Spectre de RMN: (T60, $CDCl_3$); s à 0,60 (CH_3-18); s à 0,82 (CH_3-19); s à 2,00 (OAc); s à 2,11 (N-Ac); s élargi à 2,43 (Ar-CH_3); A_2B_2 à 7,30 et 7,89 (J=8) (4H aromatiques).

CONCLUSION

Quatre nouveaux amino-désoxyglyco-stéroïdes sont isolés des feuilles d'Holarrhena antidysenterica d'origine indienne, les holantosines C **3** , D **4** , E **5** et F **6** .

Le sucre commun aux holantosines E et F, le désoxy-4, amino-4 D-sarmentose, est synthétisé à partir du D-glucose.

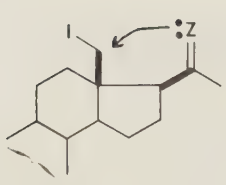
La synthèse du stéroide, l'holantogénine, est réalisée par introduction successive d'une fonction alcool en 18 et en 14 sur la prègnane-5α ol-3β one-20.

La première étape est réalisée par la "méthode à l'hypoiodite" et permet d'obtenir l'hémiacétal 18 → 20, **30**. La seconde étape utilise les techniques classiques d'introduction d'un hydroxyle en 14β faisant appel à l'époxydation d'une prègnadièn-14,16 one-20, **43**, préparée à partir d'une prégnanone-20.

Au cours de cette synthèse, l'isolement des intermédiaires iodés en 18 a permis d'étudier la réactivité de tels produits. En effet, ils sont susceptibles d'être le siège de réactions nucléophiles intramoléculaires faisant intervenir un doublet libre de l'hétéroatome en 20 qui, pour des raisons de voisinage, peut attaquer le carbone 18, malgré la faible éléctronégativité de l'iode (voir schéma A).

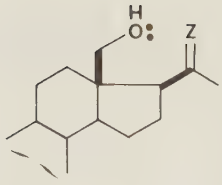
Ce type de réactivité conduit à la formation;

- d'hémiacétal et d'acétal 18 → 20 **30** et **33** .
- de nitrone **103**,
- de tetrahydropyridazine **105**,
- et d'oxolanne **71**.



Z = H,OH
Z = O
Z = NOH
Z = N—NHTs

Schema A



Z = O
Z = NOH

Schema B

L'épimérisation, facile et totale, des iodo-18 prégnanone-20, **32**, en iodo-18 isoprègnanone -20, **49**, provoque l'éloignement des hétéro-atomes. L'absence de cyclisation dans ces conditions, rend possible les réactions classiques des cétones. Ceci permet notamment le passage de la série iodo-isoprègnane à la série iodo-androstane par réarrangement de BECKMANN.

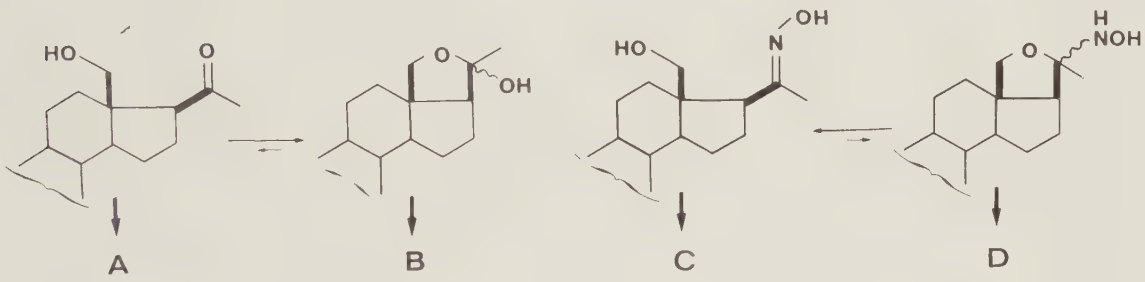
La substitution de l'iode par l'azoture est réalisée sur les iodo-18 prègnanone-20, iodo-18 isoprègnanone-20, et iodo-18 acétoxy-(20R) prègnane.

La réactivité de composés hydroxylés en 18, et possédant en 20 soit un carbonyle soit un oxime, est également étudiée.

L'électronégativité du carbone sp^2 en position 20, plus importante dans le cas d'une fonction carbonyle que dans celui d'un oxime, peut expliquer le fait que les alcool-cétones soient isolées sous forme d'hémiacétal, tandis que l'alcool-oxime se présente comme tel.

L'électronégativité du carbone sp^2 en position 20, plus importante dans le cas d'une fonction carbonyle que dans celui d'un oxime, peut expliquer le fait que les alcool-cétones soient isolées sous forme d'hémiacétal, tandis que l'alcool-oxime se présente comme tel.

Ces deux produits peuvent, selon les conditions opératoires, réagir sous l'une ou l'autre de leur forme tautomère pour conduire aux dérivés A , B , C ou D .



A: diol-18,(20R)
hydroxy-18 oximo-20 **50**
hydroxy-18 prègnane **54**

B: acétal 18 → 20 **33**
oxolannes 18,(20S) **56**
dihydrooxazines **61**
oxydo-18,20 azido-20 **60**

C: hydroxy-18 amino-20 **57**
acétoxy-18 acétoximo-20 **58**

D: oxolannes-18,(20S) **56**

BIBLIOGRAPHIE

1 R. GOUTAREL, "Les alcaloides stéroidiques des Apocynacées", Hermann, Paris 1964.

2 M.-M. JANOT, P. DEVISSAGUET, Q. KHUONG-HUU, J. PARELLO, N.G. BISSET et R. GOUTAREL, C.R. Acad. Sci., 1968, 266C, 388.

3 M.-M. JANOT, M. LEBOEUF, A. CAVE, R. WIJESEKERA et R. GOUTAREL, Ibid., 1968, 267C, 1050.

4 M.-M. JANOT, P. LONGEVIALLE et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1964 p. 2158.

5 P. LONGEVIALLE, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1965 .

6 M.-M. JANOT, P. LONGEVIALLE et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1966 p. 1212.

7 a) M.-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU, C. MONNERET, I. KABORE, J. HILDESHEIM, S.D. GERO et R. GOUTAREL, Tetrahedron, 1970, 26, 1965.

b) I. KABORE, Thèse d'université, Orsay, 1970 .

8 Q. KHUONG-HUU, C. MONNERET, I. KABORE, P. CHOAY, J.M. TEKAM et R. GOUTAREL, Bull. Soc. chim., 1971, p. 864.

9 R. GOUTAREL, C. MONNERET, P. CHOAY, I. KABORE et Q. KHUONG-HUU, Carbohyd. Res., 1972, 24, 297.

10 T. REICHSTEIN et E. WEISS, Adv. Carbohydrate Chem., 1962, 17, 65.

11 B.P. SCHAFFNER, L. BERNER-FENZ et H. WEHRLI, Helv. Chim. Acta, 1970, 53, 2266.

12 P. CHOAY, C. MONNERET et Q. KHUONG-HUU, C.R. Acad. Sci., 1971, 272 C, 782.

13 G.J.F. CHITTENDEN et R.D. GUTHRIE, J. Chem. Soc., 1964, p.1045.

14 S.A. BAKER, J. HOMER, M.C. KEITH et L.F. THOMAS, J. Chem. Soc., 1963, p. 1538.

15 P. LONGEVIALLE, P. DEVISSAGUET, Q. KHUONG-HUU et H.M. FALES, C.R. Acad. Sci., 1971, 273 C, 1533.

16 C. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, G. ANNER et A. WETTSTEIN, Experientia, 1961, 17, 475.

17 C. MEYSTRE, K. HEUSLER, J. KALVODA, G. ANNER et A. WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta, 1962, 45, 1317.

18 a) K. HEUSLER, J. KALVODA, P. WIELAND, G. ANNER et A. WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta, 1962, 45, 2575.

b) J. KALVODA, K. HEUSLER, P. WIELAND, G. ANNER et A. WETTSTEIN, Gazz. Chim. Ital., 1963, 93, 140.

c) J. KALVODA, C. HEUSLER, G. ANNER et A. WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta, 1963, 46, 2844.

19 K. HEUSLER et J. KALVODA, Angew. Chem., Inter. Ed., 1964, 3, 525.

20 M. AKHTAR, Advan. Photochem., 1964, 2, 263.

21 J. KALVODA et K. HEUSLER, Synthesis, 1971, 10, 501.

22 E. ISELI et D. K. FUKUSHIMA, Steroids, 1965, Supplément I, p. 11.

23 P.J. SYKES et R.W. KELLY, J. Chem. Soc., 1968, p. 2913.

24 K. HEUSLER, P. WIELAND et C. MEYSTRE, Org. Synt., 1965, 45,57.

25 Ad. CAVE, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1968.

26 a) W.KLYNE et D.H.R. BARTON, J. Amer. Chem. Soc., 1949, 71, 1.500.

b) R.S. CAHN, C.K. INGOLD et V. PRELOG, Experientia, 1956, 12, 81.

27 J. LE MEN, Bull. Soc. Chim., 1960 p.860.

28 B. KAMBER, G. CAINELLI, D. ARIGONI, et O. JEGER, Helv. Chim. Acta, 1960, 43, 347.

29 a) C. DJERASSI, Org. React., 1951, 6, 207.

b) W. Von E. DOERING et T.C. ASCHNER, J. Amer. Chem. Soc., 1953, 75, 393.

30 M. FETIZON et M. GOLFIER, C.R. Acad. Sci., 1968, 267C, 900.

31 J. THIERRY, F. FRAPPIER, M. PAIS, F.-X. JARREAU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim. 1972, p. 4753.

32 L. BERNER-FENZ, H.BERNER, W. GRAF et H. WEHRLI, Helv. Chim. Acta, 1970, 53, 2258.

33 P. CHOAY et C. MONNERET, Brevets France no. 71.18479 du 21 mai 1971 et 72.06172 du 23 février 1972.

34 P. CHOAY, C. MONNERET et Q. KHUONG-HUU, Bull. Soc. Chim.,1973, p. 1456.

35 P. A. PLATTNER, L. RUZICKA, H. HEUSSER et E. ANGLIKER, Helv. Chim. Acta, 1947, 30,385.

36 P. A. PLATTNER, L. RUZICKA, H. HEUSSER et E. ANGLIKER, Helv. Chim. Acta, 1947, 30, 395.

37 J. SCHMIDLIN et A. WETTSTEIN, Helv. Chim. Acta, 1961, 44,1596.

38 a) F. SONDHEIMER et S. BURSTEIN, Proc. Chem. Soc., 1959,p.228.

b) F. SONDHEIMER, S. BURSTEIN et R. MECHOULAM, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 3209.

39 a) H. HASEGAWA, Y. SATO et K. TSUDA, Chem. Pharm. Bull., 1961, 9, 409.

b) H. ISHII, Chem. Pharm. Bull., 1962,10, 354.

40 A.F. St. ANDRE, H.B. MacPHILLAMY, J.A. NELSON, A.C. SHABICA et C.R. SCHOLZ, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 5506.

41 M. OKADA et Y. SATO, Steroids, 1965, 6, 645.

42 P.A. PLATTNER, H. HEUSSER et A. SEGRE, Helv. Chim. Acta, 31, 249.

43 a) F. BERGEL, A.L. MORRISON, A.R. MOSS et H. RINDERKNECHT, J. Chem. Soc., 1944, p.415.

b) F. SERRATOSA, Tetrahedron, 1961, 16, 185.

44 C. MONNERET, J. EINHORN, P. CHOAY et Q. KHUONG-HUU, C.R. Acad. Sci., 1972, 275C, 221.

45 a) L. LABLER et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Com., 1960, 25, 2855.

b) L. LABLER, Coll. Czech. Chem. Com., 1961, 26, 724.

46 HUANG MINLON, J. Amer. Chem. Soc., 1946, 68, 2487.

47 D.H.R. BARTON, J.M. BEATON, L.E. GELLER et M.M. PECHET, J. Amer. Chem. Soc., 1960, 82, 2640.

48 R.M. MacDONALD et R.A. KRUEGER, J. Org. Chem., 1966, 31, 488.

49 E.J. COREY et J.E. RICHMAN, J. Amer. Chem. Soc., 1970, 92,5276.

50 G.H. TIMMS et E. WILDSMITH, Tetrahedron Letters, 1971, 2, 195.

51 J.H. BREWSTER, J. Amer. Chem. Soc., 1954, 76, 6361.

52 J. EINHORN, C. MONNERET et Q. KHUONG-HUU, Phytochemistry, 1972, 11, 769.

53 H. WOLFF, Organic Reactions,1946, 3, 307 (John Wiley and Sons Inc., New York).

54 M. HINDER et M. STOLL, Helv. Chim. Acta, 1954, 37, 1866.

55 R. BEUGELMANS, H.P. HUSSON et J. LE MEN, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 136.

56 P. CHOAY et C. MONNERET, Brevet France no. 73.04567 du 8 fév. 1973.

57 a)Q.KHUONG-HUU,Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris 1960

b)Q.KHUONG-HUU,L. LABLER, M. TRUONG-HO et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1964, p. 1560.

58 a) V. CERNY et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Com., 1960, 25, 2841.

b) M.-M. JANOT, X. LUSINCHI et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1963, p. 1566.

59 G. STORK, S.D. DARLING, I.T. HARRISON et P.S. WHARTON, J. Amer. Chem. Soc., 1962, 84, 2018.

60 a) WOHLGEMUTH, Am. Chim., 1914, 9 , 2, 403.

b) CONANT, SEGUR et KIRNER, J. Amer. Chem. Soc., 1924, 46, 1882.

61 a) W.D. EMMONS et G.B. LUCAS, J. Amer. Chem. Soc., 1955, 77, 2287.

b) M.-M. JANOT, Q. KHUONG-HUU et R. GOUTAREL, Bull. Soc. Chim., 1960, p. 1940.

62 A. BUTENANDT et L. MAMOLI, Ber., 1935, 68, 1847.

63 C.W. SHOPPEE et G. KRUEGER, J. Chem. Soc., 1961, p.3641.

64 G. CAINELLI, M.L. MIHAILOVIC, D. ARIGONI et O. JEGER, Helv. Chim. Acta, 1959, 42, 1124.

65 L. LABLER et F. SORM, Chem.& Ind., 1960, p. 935.

66 a) J.F. WOODS et D.N. KRAMER, J. Amer. Chem. Soc., 1947, 69, 2246.

b) E. ELISBERG, H. VANDERHAEGHE et T.F. GALLAGHER, J. Amer. Chem. Soc., 1952, 74, 2814.

67 L. LABLER et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Com., 1959, 24,2975.

68 L. LABLER et F. SORM, Chem.& Ind., 1958, p. 1661.

69 L. LABLER et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Com., 1959, 24,4010.

70 R.U. SCHOCK et W.J. KARPEL, U.S. Patent no. 2.684.963 du 27 juillet 1954.

71 A.F.B. CAMERON, R.M. EVANS, J.C. HAMLET, J.S. HUNT, P.G. JONES et A.G. LONG, J. Chem. Soc., 1955, p. 2807.

72 Y. SATO, N. IKEKAWA et E. MOSETTIG, J. Org. Chem., 1960, 25, 783.

73 W. NAGATA, T. TERASAWA, S. HIRAI et K. TAKEDA, Tetrahedron Letters, 1960, 17, 27.

74 P.A. PLATTNER, K. MEIER et H. HEUSSER, Helv. Chim. Acta, 1947, 30, 905.

75 A. LACHMAN, Org. Syn.,1943, 2, 70.

76 L. LABLER et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Com., 1960, 25, 265.

77 P.L. JULIAN, E.W. MEYER et I. RYDEN, J. Amer. Chem. Soc., 1950, 72, 367.

78 N.L. MacNIVEN, Chem. & Ind., 1957, p.1296.

79 J. EINHORN, C. MONNERET et Q. KHUONG-HUU, Bull. Soc. Chim., 1973, p. 296.

80 C. MONNERET, Thèse de Doctorat ès Sciences, Orsay,1968.

81 F. BUZETTI, W. WICKI, J. KALVODA et O. JEGER, Helv.Chim. Acta, 1959, 42, 388.

82 R. PAPPO, J. Amer. Chem. Soc. 1959, 81, 1010.

83 J. HORA et V. CERNY, Coll. Czech. Chem. Comm., 1961, 26, 2217.

84 M. LEBOEUF, Thèse de Doctorat ès Sciences, Paris, 1968.

85 J. HORA, V. CERNY et F. SORM, Coll. Czech. Chem. Com., 1962, 27, 2771.

86 J. HAMER et A. MACALUSO, Chem. Rev., 1964, 64, 473.

87 X. LUSINCHI, Tetrahedron Letters, 1967, p. 177.

88 J. PARELLO et X. LUSINCHI, Tetrahedron, 1968, 24, 6754.

UNIVERSITE DE PARIS-SUD

CENTRE D'ORSAY

PERMIS D'IMPRIMER

Doctorat es Sciences Physiques (Option Chimie)

Thèse de Doctorat d'Etat

Nom CHOAY

Prénoms Patrick, Henri, Jean

Date et lieu de naissance 24 septembre 1944 à PARIS XVe

SUJET :

Thèse : Amino-desoxyglyco-stéroïdes du groupe des holantosines. Synthèse de stéroïdes substitués en 18 et en 14.

Vu et approuvé :

Orsay, le 29 novembre 1973

Le Vice-Président du Centre d'Orsay :

Service de Reprographie
C.N.R.S.
Gif